

PRODUCTION OF SIALIC-ACID-CONTAINING OLIGOSACCHARIDE

Patent number: JP2000169503
Publication date: 2000-06-20
Inventor: MATSUZAKI YUJI; KANEDA YUJI; YASUDA YOSUKE
Applicant: SEIKAGAKU KOGYO CO LTD
Classification:
- **international:** C08B37/00; C07H7/027; C07H19/04
- **european:**
Application number: JP19980347245 19981207
Priority number(s): JP19980347245 19981207

[Report a data error here](#)**Abstract of JP2000169503**

PROBLEM TO BE SOLVED: To artificially synthesize myelorollin on an industrial scale by bonding the galactose residue of an activated disaccharide to the Nacetylglucosamine residue on the non-reducing terminal of a protected oligosaccharide through a glycoside bond. **SOLUTION:** A sialic-acid-containing oligosaccharide of formula IV is obtained from an activated disaccharide derived by protecting with a protective group the functional group contained in a disaccharide of formula I and not taking part in a glycoside bond formation reaction and substituting the hydroxyl group contained in the galactose residue and taking part in the glycoside bond formation reaction by a leaving group and a protected oligosaccharide derived by protecting with a protective group the functional group not taking part in the glycoside bond formation reaction and contained in an oligosaccharide represented by formula III and derived by bonding a monosaccharide residue to the secondary hydroxyl group of at least one constituent monosaccharide of an oligosaccharide of formula II through a glycoside bond. In the formulae, NeuAc is an N-acetylneurameric acid residue; Gal is a galactose residue; GlcNA is an N-acetylglucosamine residue; X is H or a glucose residue; - is a glycoside bond; R is a monosaccharide residue; and m is 1-6.

Data supplied from the **esp@cenet** database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

(19)日本特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開2000-169503

(P2000-169503A)

(43)公開日 平成12年6月20日 (2000.6.20)

(51)Int.Cl.
C 0 8 B 37/00
C 0 7 H 7/027
19/04

識別記号

F I
C 0 8 B 37/00
C 0 7 H 7/027
19/04

テーマコード(参考)
C 4 C 0 5 7
4 C 0 9 0

審査請求 未請求 請求項の数27 O.L (全38頁)

(21)出願番号

特願平10-347245

(22)出願日

平成10年12月7日 (1998.12.7)

(71)出願人 000193524

生化学工業株式会社
東京都中央区日本橋本町2丁目1番5号

(72)発明者 松崎 祐二

埼玉県人間市小谷田3-1-39

(72)発明者 金田 祐司

東京都武藏野市中町2丁目4番8-403
レジデンス武藏野

(72)発明者 安田 洋祐

埼玉県所沢市若狭1丁目2615番地の47 サ
ンライフ若狭A-202

(74)代理人 100073874

弁理士 萩野 平 (外3名)

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 シアル酸含有オリゴ糖の製造方法

(57)【要約】

【課題】ミエロローリンの有機化学合成法及びミエロローリンの有機化学合成に有用な合成中間体を提供すること。

【解決手段】下記(a)と(b)とをグリコシド結合反応に付して、(a)のGalと(b)の非還元末端のGlcNAcをグリコシド結合させる工程を少なくとも含む、保護基で保護されていてもよい下記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。(a) : (A)の、該反応に関与しない官能基が保護基で保護され、かつGal中の該反応に関与するヒドロキシル基が脱離基

(A) NeuAc-Gal

(B) (GlcNAc-Gal)_m-X

(C) NeuAc-Gal-(GlcNAc-Gal)_m-X

(D) (GlcNAc-Gal)_m-X

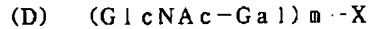
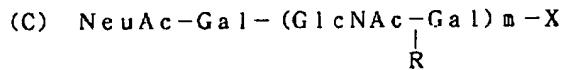
で置換された糖。(b) : (D)の、1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基にRがグリコシド結合した(B)において、該反応に関与しない官能基が保護基で保護された糖。(NeuAcはN-アセチルノイラミン酸残基、Galはガラクトース残基、GlcNAcはN-アセチルグルコサミン残基、Xは水素原子又はグルコース残基、-はグリコシド結合、-Rは单糖残基Rが1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基にグリコシド結合。mは1~6)

【化1】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 下記(a)と(b)とをグリコシド結合反応に付して、(a)のガラクトース残基と(b)の非還元末端のN-アセチルグルコサミン残基をグリコシド結合させる工程を少なくとも含む、保護基で保護されていてもよい下記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

(a) : 下記式(A)で示される二糖A中の、グリコシド結合反応に関与しない官能基が保護基で保護され、か

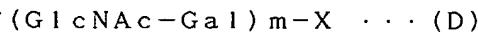


(式中、NeuAcはN-アセチルノイロミン酸残基を、Galはガラクトース残基を、GalNAcはN-アセチルグルコサミン残基を、Xは水素原子又はグルコース残基を、-はグリコシド結合を、-Rは单糖残基Rが1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基にグリコシド結合していることをそれぞれ示す。mは1~6の整数を示す。)

【請求項2】 さらに前記保護オリゴ糖bの製造工程として下記工程を含むことを特徴とする、請求項1記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

工程1：下記一般式(D)で示されるオリゴ糖D中の、单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基以外の官能基が保護基で保護された化合物dを製造する工程。

工程2：前記单糖残基R中の、化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基以外の官能基が保護され、かつ化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基が脱離基で置換された活性化单糖rを、化合物dにグリコシド結合させる工程を経て前記保護オリゴ糖bを製造する工程。



(式中、各記号の意味は請求項1と同義である)

【請求項3】 前記化合物dの非還元末端のGalNAcが環状アセタール化されており、上記活性化单糖rを化合物dにグリコシド結合させる工程の後に、該環状アセタールを還元的に開裂する工程を含むことを特徴とする請求項2記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【請求項4】 前記活性化二糖aのガラクトース残基と前記保護オリゴ糖bの非還元末端のN-アセチルグルコ

ガラクトース残基中のグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基が脱離基で置換された活性化二糖a。

(b) : 下記一般式(D)で示されるオリゴ糖D中の、1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基に单糖残基Rがグリコシド結合した下記一般式(B)で示されるオリゴ糖Bにおいて、グリコシド結合反応に関与しない官能基が保護基で保護された保護オリゴ糖b。

【化1】

サミン残基をグリコシド結合させる工程の後に、以下の工程を含むことを特徴とする請求項1~3のいずれか1項記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

工程1：前記活性化二糖aと前記保護オリゴ糖bがグリコシド結合した化合物において、当該化合物の還元末端糖中のグリコシド結合反応に関与する基を脱離基で置換する工程。

工程2：工程1で得られた化合物に、セラミドをグリコシド結合させる工程。

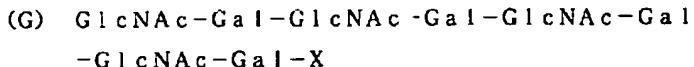
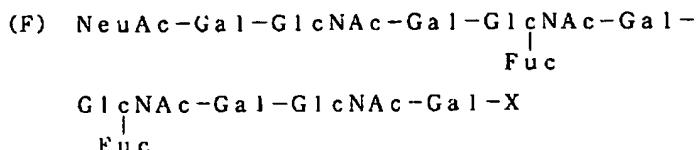
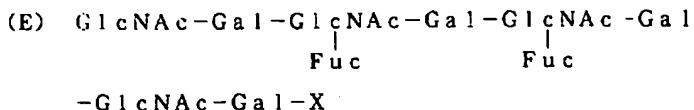
【請求項5】 請求項1記載のシアル酸含有オリゴ糖が保護基で保護されている場合において、当該シアル酸含有オリゴ糖中の保護基で保護された官能基を全て脱保護することによって、保護基で保護されていないシアル酸含有オリゴ糖を取得する工程をさらに含む、請求項1~4のいずれか1項記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【請求項6】 前記单糖残基Rがグリコシド結合している構成单糖が、GalNAcであることを特徴とする、請求項1~5のいずれか1項記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【請求項7】 前記单糖残基Rが、フコース残基であることを特徴とする請求項1~6のいずれか1項記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【請求項8】 上記式(B)~(D)で示される化合物が、それぞれ下記式(E)~(G)で示されることを特徴とする、請求項1~7のいずれか1項記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【化2】



(式中、 F_{UC} はフコース残基を示し、他の各記号の意味は前記と同義である)

【請求項9】 下記工程を含むことを特徴とする、請求項8記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

工程A：式(g1)で示される化合物中のヒドロキシル基に、式raで示される化合物をグリコシド結合させ、式(e)で示される化合物を得る工程。

工程B：式 (e) で示される化合物中の NR_5^+ をアセチルアミノに変換し、4位と5位が単一の保護基で同時に保護された非還元末端の $\text{G}_1 \text{cNAc}$ の当該保護基を還元的に開裂して式 (g 2) で示される化合物を得る工程

工程C：式(8.2)で示される化合物の非還元末端のG

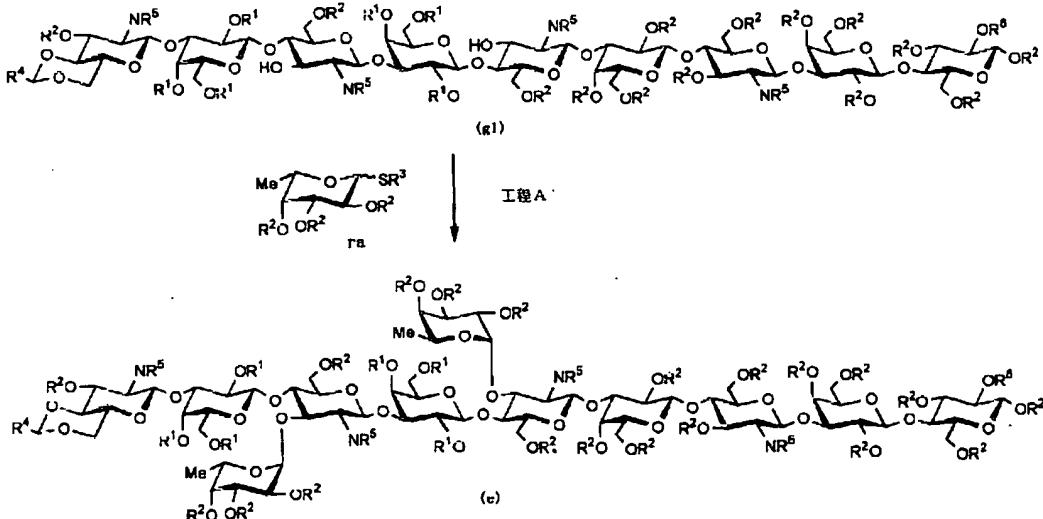
1c NAc に、式 (a1) で示される化合物をグリコシド結合させ、式 (f1) で示される化合物を得る工程。

工程D：式 (f 1) で示される化合物中の保護基 R² を保護基 R¹ に置換し、還元末端のグルコース残基の 1 位の OR² をフッ素原子に置換することにより、式 (f 2) で示される化合物を得る工程。

工程E：式 (f 2) で示される化合物と式 x で示される化合物をグリコシド結合し、式 (f 3) で示される化合物を得る工程。

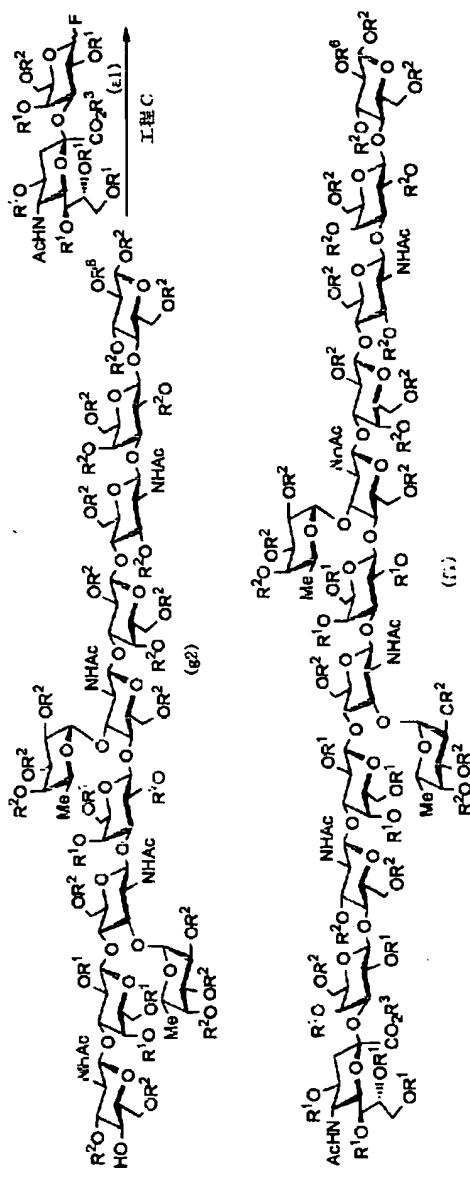
工程F：式(3)で示される化合物を脱保護することにより、式1で示されるシアル酸含有オリゴ糖を得る工程。

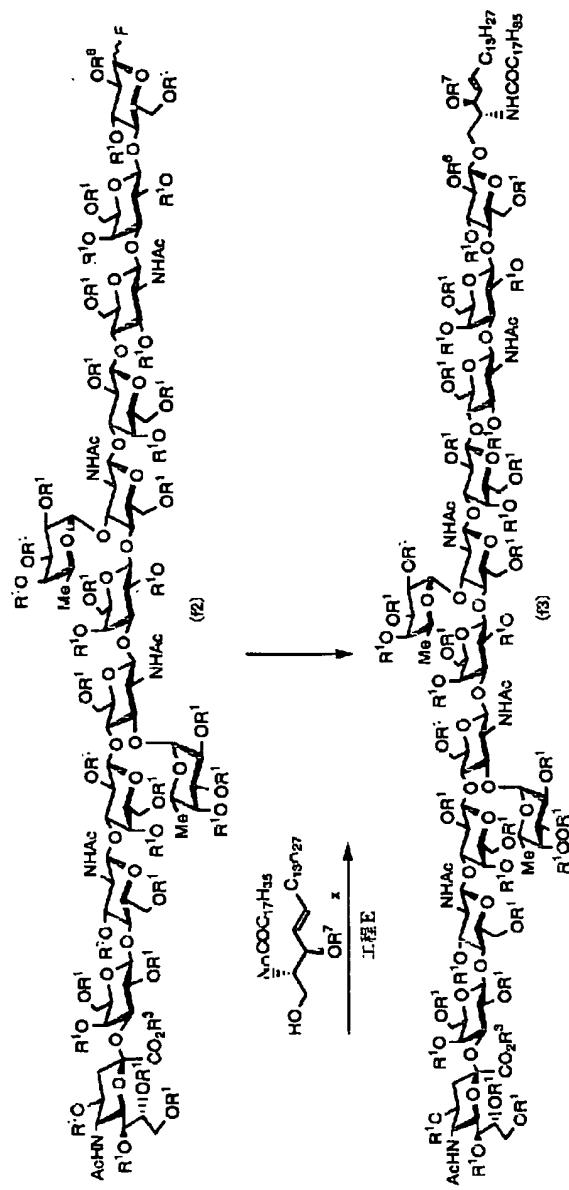
【化3】



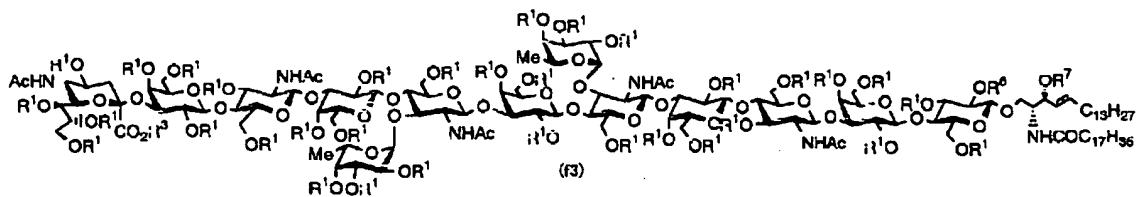
【化4】

【化5】

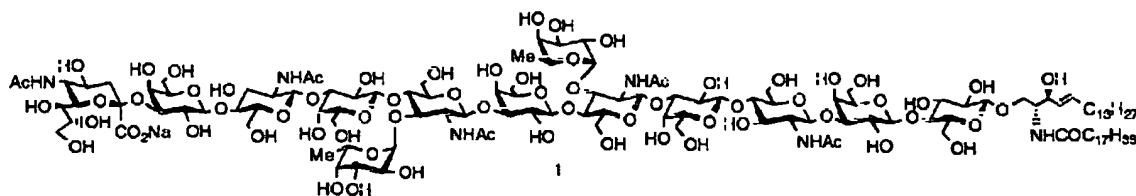




【化6】



工程 F



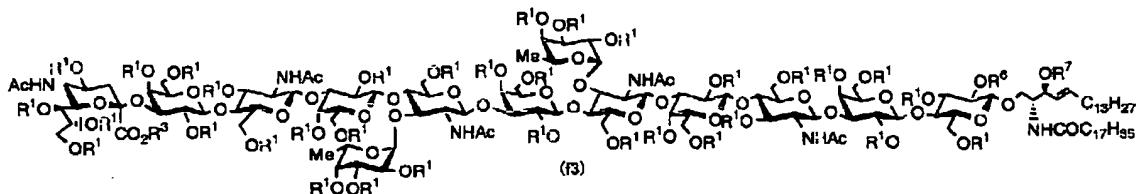
(式中、Meはメチル基、Acはアセチル基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ およびR⁷ は互いに同一でも異なっていてもよい保護基を示す。)

【請求項10】 前記R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶ およびR⁷ が、それぞれアセチル基、ベンジル基、メチル基、フェニル基、フタロイル基、ピバロイル基および

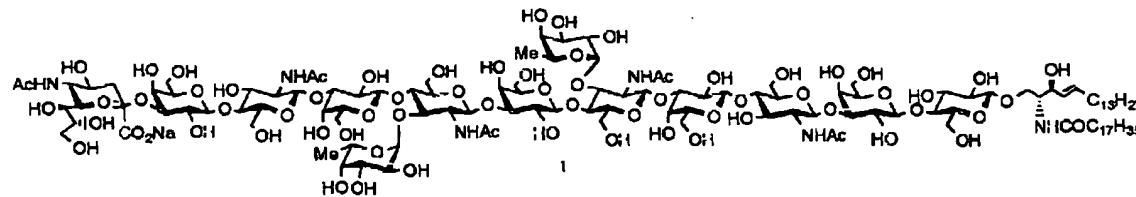
ベンジル基である請求項9記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【請求項11】 式(f3)で示される化合物を脱保護する工程からなる、式1で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【化7】

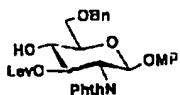


工程 F



【請求項12】 式6で示される化合物。

【化8】

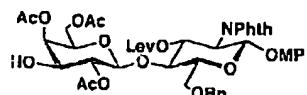


8

(式中、Bnはベンジル基、MPはパラメトキシフェニル基、PhthNはフタロイル基、LevOはレブリノイル基を示す。)

【請求項13】 式24で示される化合物。

【化9】

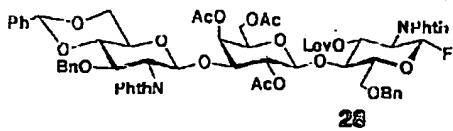


24

(式中、Acはアセチル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

【請求項14】 式28で示される化合物。

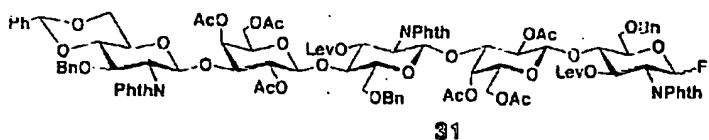
【化10】



(式中、Phはフェニル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

【請求項15】 式31で示される化合物。

【化11】



(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項16】 請求項9記載の式(g1)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項17】 式(g1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁴がフェニル基、R⁵がフタロイル基、R⁶がビバロイル基である、請求項16記載の化合物。

【請求項18】 請求項9記載の式(e)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項19】 式(e)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁴がフェニル基、R⁵がフタロイル基、R⁶がビバロイル基である、請求項18記載の化合物。

【請求項20】 請求項9記載の式(g2)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項21】 式(g2)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁶がビバロイル基である、請求項20記載の化合物。

【請求項22】 請求項9記載の式(f1)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項23】 式(f1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R³がメチル基、R⁶がビバロイル基である、請求項22記載の化合物。

【請求項24】 請求項9記載の式(f2)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項25】 式(f2)中、R¹がアセチル基、R³がメチル基、R⁶がビバロイル基である、請求項24記載の化合物。

【請求項26】 請求項9記載の式(f3)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

【請求項27】 式(f3)中、R¹がアセチル基、R³がメチル基、R⁶がビバロイル基、R⁷がベンゾイル基である、請求項26記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、抗炎症剤としての利用が期待されている特定構造のシアル酸含有オリゴ糖(以下、ミエロローリンともいう)の製造方法および、当該物質の製造において有用な合成中間体に関する。

【0002】

【従来の技術】以下、本発明に最も近い従来技術につい

て説明する。特開平9-216902号公報には、種々のタイプのミエロローリンが記載されており、式1で示されるミエロローリンの記載もある。また、細胞を原料としたミエロローリン製造方法の詳細な記載、酵素を用いたミエロローリン製造方法のごく一般的な記載、及び有機化学合成によるミエロローリン製造方法のごく一般的な記載がある。

【0003】しかしながら、ミエロローリンの有機化学合成方法の詳細については、記載もないし示唆もない。また従来、比較的長い糖鎖部分(10糖以上)を有するガングリオシドの有機化学合成は困難であった。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】ミエロローリンの有機化学合成が可能になれば、ミエロローリンの工業的規模での製造が可能になる。また従来、生体材料(血球細胞)を原料としていたため細胞の大量培養等が必要であったが、そのような工程が不要となるため、ミエロローリンを安価に提供することができる。

【0005】本発明は上記観点からなされたものであり、ミエロローリンの有機化学合成法を提供することを課題とする。またミエロローリンの有機化学合成に有用な合成中間体を提供することを課題とする。

【0006】

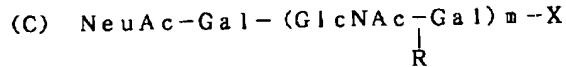
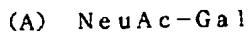
【課題を解決するための手段】本発明者は上記課題を解決するために鋭意研究を行った結果、特定の原料を用い、かつ特定の合成経路を採用することによって、ミエロローリンの有機化学合成に成功し、また当該化学合成に有用な合成中間体を取得することにも成功し、本発明に至った。

【0007】すなわち本発明は、新規な合成中間体(以下、本発明中間体ともいう)及びミエロローリンの製造方法(以下、本発明製造方法ともいう)を提供する。本発明は、以下の通り構成される。

1) 下記(a)と(b)とをグリコシド結合反応に付して、(a)のガラクトース残基と(b)の非還元末端のN-アセチルグルコサミン残基をグリコシド結合させる工程を少なくとも含む、保護基で保護されていてもよい下記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

(a) : 下記式 (A) で示される二糖A中の、グリコシド結合反応に関与しない官能基が保護基で保護され、かつガラクトース残基中のグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基が脱離基で置換された活性化二糖a。

(b) : 下記一般式 (D) で示されるオリゴ糖D中の、1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基に单糖

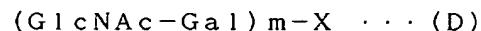


【0009】(式中、NeuAcはN-アセチルノイロミン酸残基を、Galはガラクトース残基を、GlcNAcはN-アセチルグルコサミン残基を、Xは水素原子又はグルコース残基を、-はグリコシド結合を、-Rは单糖残基Rが1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基にグリコシド結合していることをそれぞれ示す。mは1~6の整数を示す。)

2) 前記保護オリゴ糖bの製造工程として下記工程を含むことを特徴とする、上記1)に記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

工程1 : 下記一般式 (D) で示されるオリゴ糖D中の、单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基以外の官能基が保護基で保護された化合物dを製造する工程。

工程2 : 前記单糖残基R中の、化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基以外の官能基が保護され、かつ化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基が脱離基で置換された活性化单糖rを、化合物dにグリコシド結合させる工程を経て前記保護オリゴ糖bを製造する工程。



(式中、各記号の意味は上記1)と同義である)

3) 前記化合物dの非還元末端のGlcNAcが環状アセタール化されており、上記活性化单糖rを化合物dにグリコシド結合させる工程の後に、該環状アセタールを還元的に開裂する工程を含むことを特徴とする上記2)に記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【0010】4) 前記活性化二糖aのガラクトース残基と前記保護オリゴ糖bの非還元末端のN-アセチルグル

残基Rがグリコシド結合した下記一般式 (B) で示されるオリゴ糖Bにおいて、グリコシド結合反応に関与しない官能基が保護基で保護された保護オリゴ糖b。

【0008】

【化12】

コサミン残基をグリコシド結合させる工程の後に、以下の工程を含むことを特徴とする上記1)~3)のいずれか1つに記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

工程1 : 前記活性化二糖aと前記保護オリゴ糖bがグリコシド結合した化合物において、当該化合物の還元末端糖中のグリコシド結合反応に関与する基を脱離基で置換する工程。

工程2 : 工程1で得られた化合物に、セラミドをグリコシド結合させる工程。

【0011】5) 上記1)記載のシアル酸含有オリゴ糖が保護基で保護されている場合において、当該シアル酸含有オリゴ糖中の保護基で保護された官能基を全て脱保護することによって、保護基で保護されていないシアル酸含有オリゴ糖を取得する工程をさらに含む、上記1)~4)のいずれか1つに記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

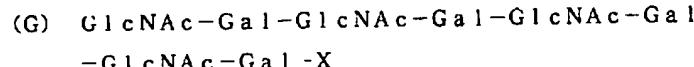
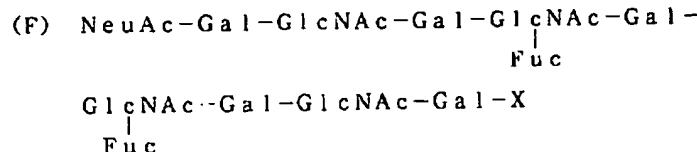
【0012】6) 前記单糖残基Rがグリコシド結合している構成单糖が、GlcNAcであることを特徴とする、上記1)~5)のいずれか1つに記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

7) 前記单糖残基Rが、フコース残基であることを特徴とする上記1)~6)のいずれか1つに記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【0013】8) 上記式 (B) ~ (D) で示される化合物が、それぞれ下記式 (E) ~ (G) で示されることを特徴とする、上記1)~7)のいずれか1つに記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【0014】

【化13】



【0015】(式中、Fucはフコース残基を示し、他の各記号の意味は前記と同義である)

9) 下記工程を含むことを特徴とする、上記8)に記載のシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

工程A：式(g1)で示される化合物中のヒドロキシル基に、式raで示される化合物をグリコシド結合させ、式(e)で示される化合物を得る工程。

工程B：式(e)で示される化合物中のNR⁵をアセチルアミノに変換し、4位と5位が単一の保護基で同時に保護された非還元末端のGlcNAcの当該保護基を還元的に開裂して式(g2)で示される化合物を得る工程。

工程C：式(g2)で示される化合物の非還元末端のGlcNAcに、式(a1)で示される化合物をグリコシ

ド結合させ、式(f1)で示される化合物を得る工程。

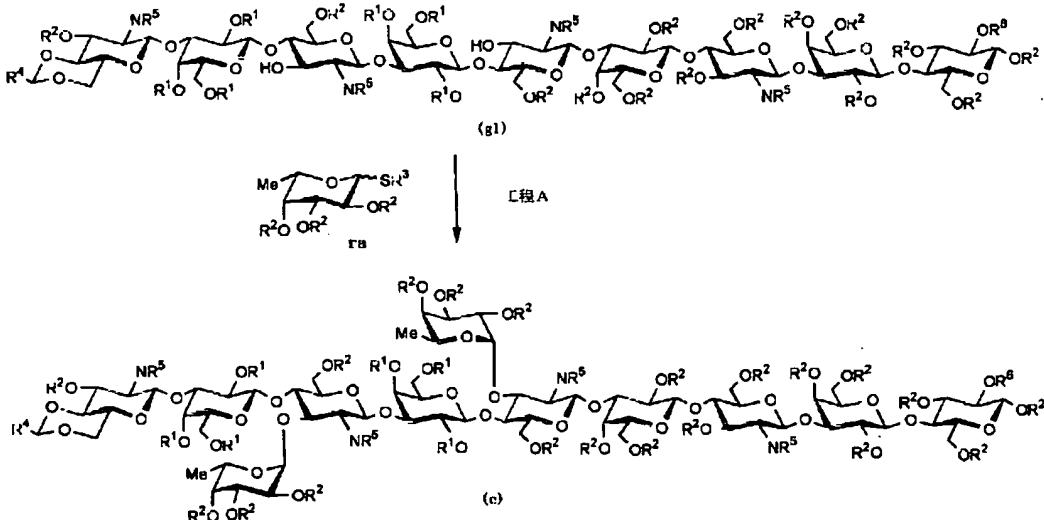
工程D：式(f1)で示される化合物中の保護基R²を保護基R¹に置換し、還元末端のグルコース残基の1位のOR²をフッ素原子に置換することにより、式(f2)で示される化合物を得る工程。

工程E：式(f2)で示される化合物と式Xで示される化合物をグリコシド結合し、式(f3)で示される化合物を得る工程。

工程F：式(f3)で示される化合物を脱保護することにより、式1で示されるシアル酸含有オリゴ糖を得る工程。

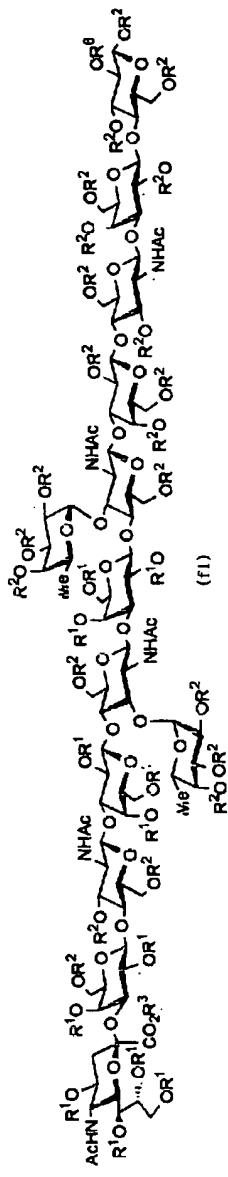
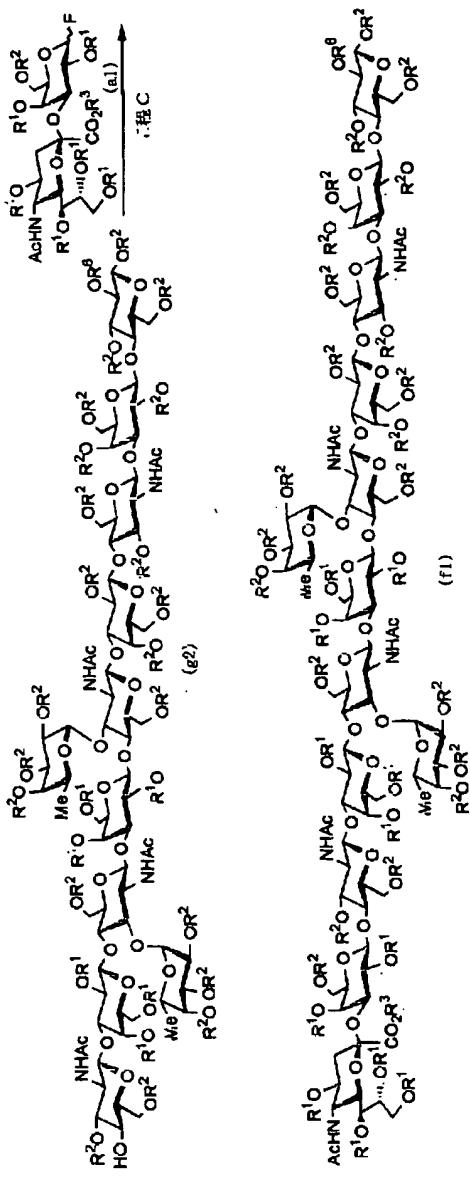
【0016】

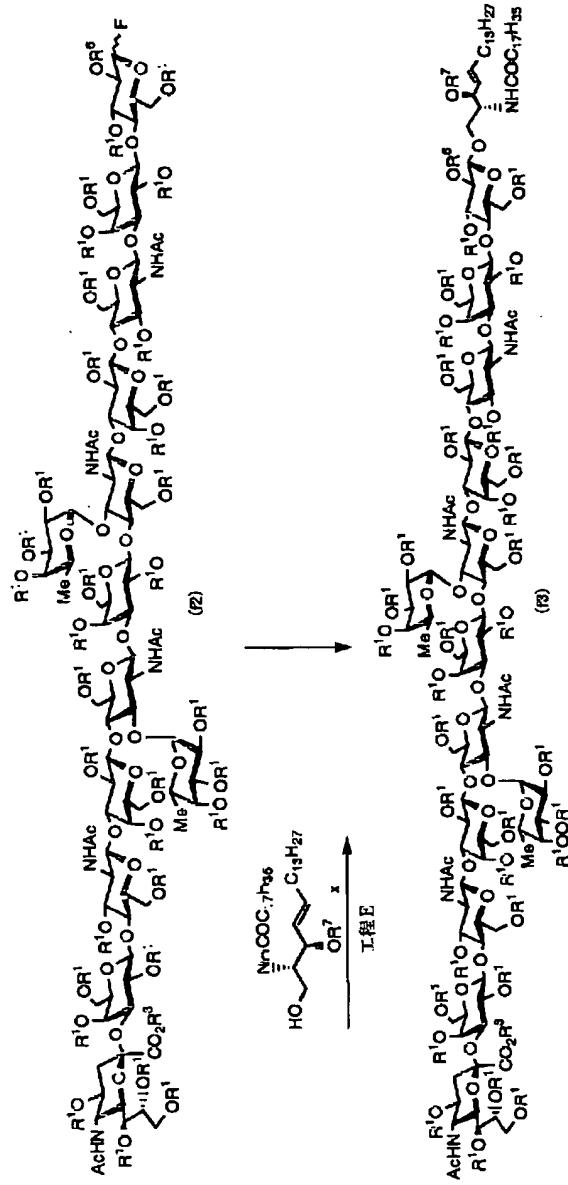
【化14】

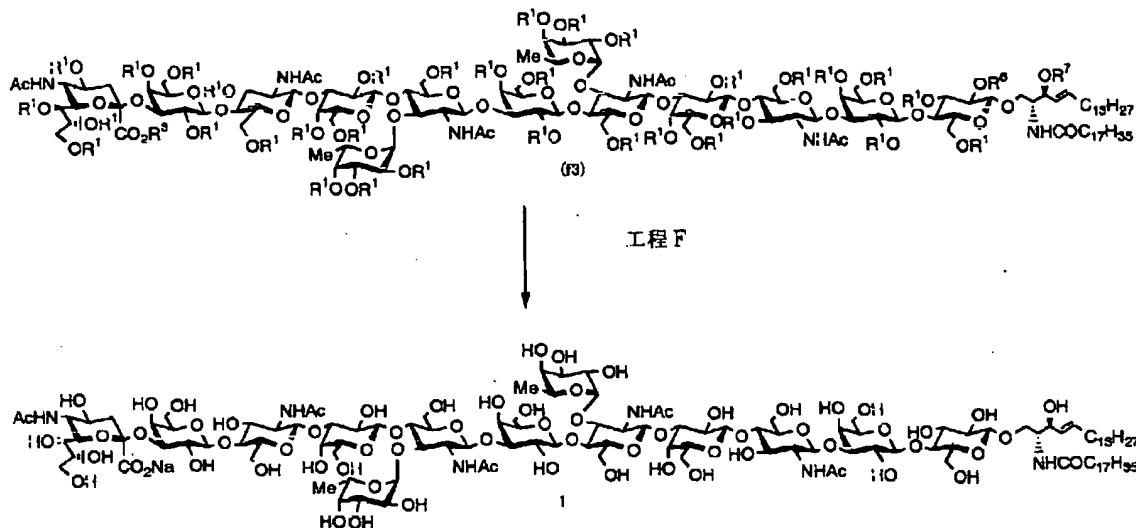


【0017】

【化15】

【0018】
【化16】





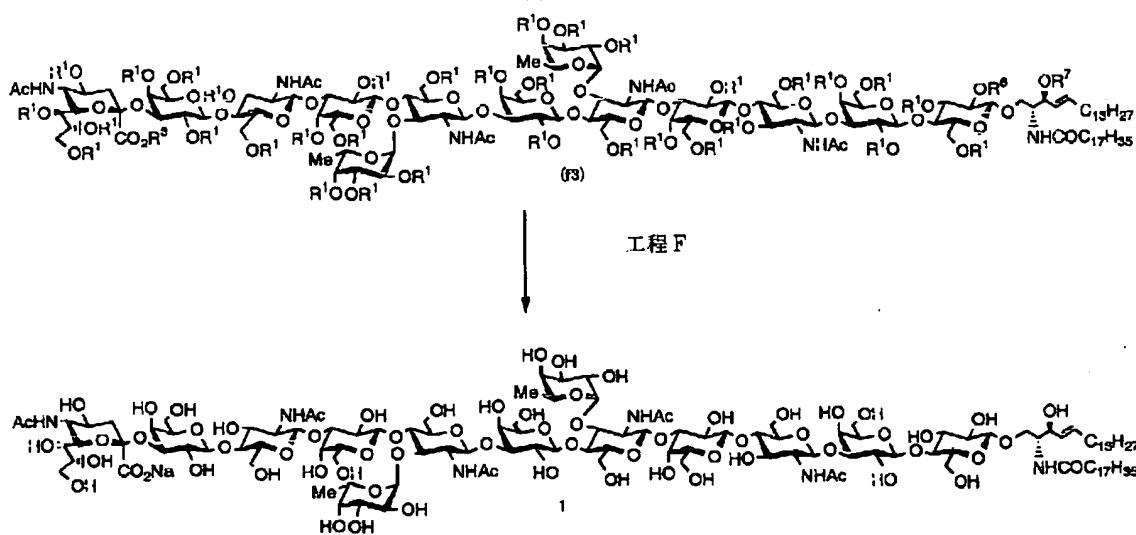
【0020】(式中、Meはメチル基、Acはアセチル基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は互いに同一でも異なっていてもよい保護基を示す。)
 10) 前記R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷が、それぞれアセチル基、ベンジル基、メチル基、フェニル基、フタロイル基、ピバロイル基およびベンゾイル基である、上記9)に記載のシアル酸含有オリゴ糖の製

造方法。

【0021】11) 式(f3)で示される化合物を脱保護する工程からなる、式1で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法。

【0022】

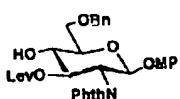
【化18】



【0023】12) 式6で示される化合物

【0024】

【化19】



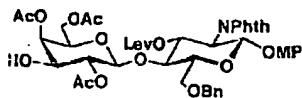
トキシフェニル基、PhthNはフタロイル基、LevNはレブリノイル基を示す。)

13) 式24で示される化合物。

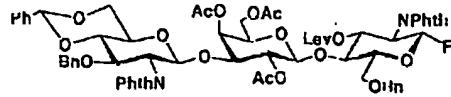
【0026】

【化20】

【0025】(式中、Bnはベンジル基、MPはパラメ



24



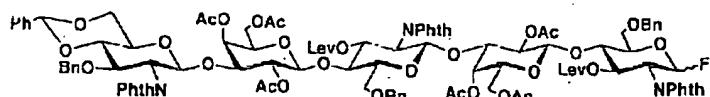
26

【0027】(式中、Acはアセチル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

14) 式28で示される化合物。

【0028】

【化21】



31

【0031】(式中、記号は前記と同義である。)

16) 上記9)に記載の式(g1)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

17) 式(g1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁴がフェニル基、R⁵がフタロイル基、R⁶がピバロイル基である、上記16)に記載の化合物。

【0032】18) 上記9)に記載の式(e)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

19) 式(e)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁴がフェニル基、R⁵がフタロイル基、R⁶がピバロイル基である、上記18)に記載の化合物。

【0033】20) 上記9)に記載の式(g2)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

21) 式(g2)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁶がピバロイル基である、上記20)に記載の化合物。

22) 上記9)に記載の式(f1)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

23) 式(f1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R³がメチル基、R⁶がピバロイル基である、上記22)に記載の化合物。

【0034】24) 上記9)に記載の式(f2)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

25) 式(f2)中、R¹がアセチル基、R³がメチル基、R⁶がピバロイル基である、上記24)に記載の化合物。

26) 上記9)に記載の式(f3)で示される化合物。(式中、記号は前記と同義である。)

27) 式(f3)中、R¹がアセチル基、R³がメチル基、R⁵がピバロイル基、R⁷がベンゾイル基である、上記26)に記載の化合物。

【0035】

【発明の実施の形態】以下に本発明の実施の形態について説明する。まず、本明細書中で共通して用いた略号

【0029】(式中、Phはフェニル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

15) 式31で示される化合物。

【0030】

【化22】

を、その意味(カッコ内)と共に以下に示す。

NeuAc (N-アセチルノイラミン酸残基)

Gal (ガラクトース残基)

GlcNAc (N-アセチルグルコサミン残基)

Fuc (フコース残基)

Me (メチル基)

Ac (アセチル基)

Bn (ベンジル基)

MP (パラメトキシフェニル基)

Phth (フタロイル基)

Lev (レブリノイル基)

Ph (フェニル基)

Ali (アリル基)

SE (トリメチルシリルエチル基)

Piv (ピバロイル基)

Bz (ベンゾイル基)

<1>本発明製造方法

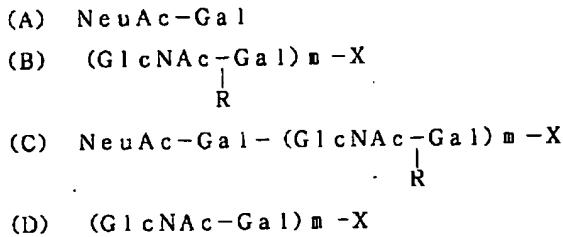
本願請求項1の発明は、下記(a)と(b)とをグリコシド結合反応に付して、(a)のガラクトース残基と(b)の非還元末端のN-アセチルグルコサミン残基をグリコシド結合させる工程を少なくとも含む、保護基で保護されていてもよい下記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法である。

(a) : 下記式(A)で示される二糖A中の、グリコシド結合反応に関与しない官能基が保護基で保護され、かつガラクトース残基中のグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基が脱離基で置換された活性化二糖a。

(b) : 下記一般式(D)で示されるオリゴ糖D中の、1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基に单糖残基Rがグリコシド結合した下記一般式(B)で示されるオリゴ糖Bにおいて、グリコシド結合反応に関与しない官能基が保護基で保護された保護オリゴ糖b。

【0036】

【化23】



【0037】(式中、NeuAcはN-アセチルノイロミン酸残基を、Galはガラクトース残基を、GlcNAcはN-アセチルグルコサミン残基を、Xは水素原子又はグルコース残基を、ーはグリコシド結合を、-Rは单糖残基Rが1または2以上の構成单糖の二级ヒドロキシル基にグリコシド結合していることをそれぞれ示す。mは1~6の整数を示す。)

活性化二糖a:上記式(A)で示される二糖Aにおいて、グリコシド結合反応に関与しない官能基を保護する保護基は、通常用いられるものであればよく特に限定されない。本発明においては複数箇所のヒドロキシル基等を保護する必要があるが、これらのヒドロキシル基等の保護に用いられる保護基は、1種類であってもよく、また2種類以上を適宜組み合わせて用いてもよい。

【0038】ヒドロキシル基の保護基としては、例えばアシル基、アラルキル基、アルキル基、シリル基、アルキルオキシメチル基、アセタール型もしくはケタール型保護基等を例示することができる。アシル基としては、例えばアセチル、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリフルオロアセチル、メトキシアセチル、プロピオニル、n-ブチリル、(E)-2-メチルブテノイル、イソブチリル、ペンタノイル、ベンゾイル、o-(ジブロモメチル)ベンゾイル、o-(メトキシカルボニル)ベンゾイル、p-フェニルベンゾイル、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、p-トルオイル、p-アニソイル、p-クロロベンゾイル、p-ニトロベンゾイル、 α -ナフトイルなどを例示することができる。

【0039】アラルキル基としては、例えばベンジル、フェネチル、3-フェニルプロピル、p-メトキシベンジル、p-ニトロベンジル、o-ニトロベンジル、p-ハロベンジル、p-シアノベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル(トリチル)、 α もしくは β -ナフチルメチル、 α -ナフチルジフェニルメチルなどを例示することができる。

【0040】アルキル基としては、例えばメチル基、エチル基などを例示することができる。シリル基としては、トリメチルシリル、トリエチルシリル、ジメチルイソプロピルシリル、イソプロピルジメチルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、t-ブチルジフェニルシリル、トリイソプロピルシリル、テトライソプロピルジシロキサン基などを例示することができる。

【0041】アルキルオキシメチル基としては、メトキ

シメチル、エトキシメチルなどを例示することができる。アセタール型もしくはケタール型保護基としては、例えばイソプロピリデン、エチリデン、プロピリデン、ベンジリデン、メトキシメチリデンなどを例示することができる。

【0042】これらの保護基の導入は、常法によって行うことができる。例えばヒドロキシル基の保護は、導入すべき保護基の反応性誘導体(アラルキル基、シリル基の場合はそのハロゲン化物(臭化物、塩化物、ヨウ化物)など、アシル基の場合は対応するカルボン酸の無水物、活性化エステルもしくはハロゲン化物(臭化物、塩化物、ヨウ化物)など)を、適当な反応溶媒(ピリジン、ジオキサン、THF、アセトニトリル、クロロホルム、ジクロロメタン、メタノール、エタノール、水など)中で反応させることによって行うことができる。

【0043】なお、ハロゲン化アラルキルを用いてアラルキル基を導入する場合は水素化ナトリウム(ナトリウムヒドリド)などを、ハロゲン化シリルを用いてシリル基を導入する場合はイミダゾールなどを、ハロゲン化アシル、カルボン酸の酸無水物を用いてアシル基を導入する場合はトリエチルアミンなどの三級アミン、ピリジン、ピコリン、ジメチルアミノピリジンなどの有機塩基、アルカリ金属水酸化物、アルカリ金属炭酸塩などをそれぞれ反応系に存在させることによって、反応を促進させることができる。

【0044】ガラクトース残基中のグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基を置換する脱離基としてはフッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン、メチルチオ、フェニルチオ、トリクロロアセトイミデート基等が例示されるが、フッ素原子であることが好ましい。なお、ガラクトース残基中のグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基の位置は特に限定されないが、1位のヒドロキシル基であることが好ましい。

【0045】また、NeuAcとGalとの間のグリコシド結合(NeuAc-Gal)の様式も特に限定されないが、 α 2, 3結合(NeuAc α 2-3Gal)であることが好ましい。活性化二糖aとして好ましいものは、前記9)の式(a1)で示される化合物であり、その置換基は、R¹、R²及びR³が、それぞれアセチル基、ベンジル基及びメチル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物13である。

【0046】このように、活性化二糖aは、グリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基以外の官能基が保護

基により保護されており、かつガラクトース残基中のグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基は脱離基によって置換されているものである。

保護オリゴ糖b：上記一般式(D)においてmは1~6の整数であるものが好ましく、mが2~5の整数であるものがより好ましく、mが4の整数であるものが特に好ましい。

【0047】また上記一般式(D)で示されるオリゴ糖D中の、1または2以上の構成单糖の二級ヒドロキシル基に单糖残基Rがグリコシド結合した前記一般式(B)で示されるオリゴ糖Bにおいて、单糖残基Rは、单糖である限りにおいて特に限定されない。従って、单糖残基Rが複数の場合は、それらの構造は互いに同一でも異なるっていよい。また、单糖残基Rは、フコース残基であることが好ましい。

【0048】单糖残基Rがグリコシド結合する1または2以上の構成单糖は、单糖残基Rがグリコシド結合可能な二級ヒドロキシル基を有している構成单糖である限りにおいて特に限定されないが、GlcNAcであることが好ましい。また、单糖残基Rがグリコシド結合する構成单糖の数は、特に限定されないが2程度が好ましい。

【0049】また、单糖残基Rがグリコシド結合する構成单糖中の二級ヒドロキシル基の位置も特に限定されないが、3位の二級ヒドロキシル基であることが好ましい。なお、上記活性化二糖aとのグリコシド結合反応に関与するヒドロキシル基の位置は非還元末端のGlcNAcに存在している限りにおいて特に限定されないが、非還元末端のGlcNAcの4位のヒドロキシル基であることが好ましい。

【0050】また、保護オリゴ糖bにおいて、GlcNAcとGalとの間のグリコシド結合(GlcNAc-Gal)の様式も特に限定されないが、 β 1,3結合(GlcNAc β 1→3Gal)であることが好ましい。また、活性化二糖aのGalと保護オリゴ糖bのGlcNAcとの間のグリコシド結合(Gal-GlcNAc)の様式も特に限定されないが、 β 1,4結合(Gal β 1→4GlcNAc)であることが好ましい。

【0051】また单糖残基Rと当該单糖残基が結合する構成单糖との間のグリコシド結合の様式も特に限定されないが、 α 1,3結合であることが好ましい。例えば单糖残基RがFucであり、Fucが結合する構成单糖がGlcNAcの場合には、Fuc-GlcNAcの結合様式はFuc α 1→3GlcNAcであることが好ましい。保護オリゴ糖bのXは、保護基又は保護基で修飾されたグルコース残基を示すが、該グルコース残基は、他の任意の有機基等の置換基で置換された誘導体であってもよい。ただし、該置換基は本発明のシアル酸含有オリゴ糖を形成する化学反応の障害とならないことが条件である。また、上記置換基を導入する反応は、シアル酸含有オリゴ糖を形成する化学反応の後に行うこともできる。

【0052】保護オリゴ糖bとして好ましいものは、前

記9)の式(g2)で示される化合物であり、その置換基は、R¹はアセチル基、R²はベンジル基及びR⁶はビバロイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物36である。上記活性化二糖aと上記保護オリゴ糖bとをグリコシド結合反応に付して、当該活性化二糖aのガラクトース残基と当該保護オリゴ糖bの非還元末端のN-アセチルグルコサミン残基をグリコシド結合させることによって、保護基で保護されていてもよい上記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖が製造される。

【0053】なお上記活性化二糖aのガラクトース残基と上記保護オリゴ糖bの非還元末端のN-アセチルグルコサミン残基をグリコシド結合させ、これを脱保護せずにそのまま提供すると、保護基で保護された上記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖が提供される。従って、本発明において、前記一般式(B)の記号Xで示される水素原子又はグルコース残基のヒドロキシル基の水素原子も保護基で置換されている。またこのようにして得られる保護基で保護された上記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖を、通常の方法で脱保護することによって、上記式(C)で示されるシアル酸含有オリゴ糖(保護基で保護されていない)が提供される。この場合、上記Xのグルコース残基の保護基も合わせて脱保護することもできる。上記1)において「保護基で保護されていてもよい」とは、これらの思想を包括的に表現したものである。

【0054】なお、上記保護オリゴ糖bは、下記の製造工程によって製造されたものが好ましく、また、本発明製造方法1)においてさらに保護オリゴ糖bの製造工程として下記工程を含むことが好ましい。これにより本願請求項2)の発明が提供される。

工程1：下記一般式(D)で示されるオリゴ糖D中の、单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基以外の官能基が保護基で保護された化合物dを製造する工程。

【0055】工程2：前記单糖残基R中の、化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基以外の官能基が保護基で保護され、かつ化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基が脱離基で置換された活性化单糖rを、化合物dにグリコシド結合させる工程を経て前記保護オリゴ糖bを製造する工程。

(GlcNAc-Gal) m-X ··· (D)

(式中、各記号の意味は上記1)と同義である)

化合物d：化合物dは、上記一般式(D)で示されるオリゴ糖D中の、单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基以外の官能基が保護基で保護された化合物である。单糖残基Rについての説明については上記と同様である。また单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基以外の官能基を保護する保護基の説明も上記と同様である。

【0056】单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基は、オリゴ糖D中の1または2以上の構成单糖中に含まれ、かつ单糖残基Rがグリコシド結合可能である限りにおいて特に限定されないが、GlcNAcに存在する二級ヒドロキシル基であることが好ましい。また、单糖残基Rがグリコシド結合する二級ヒドロキシル基を有する構成单糖の数は、特に限定されないが2程度が好ましい。

【0057】单糖残基Rをグリコシド結合させる二級ヒドロキシル基の位置も特に限定されないが、3位の二級ヒドロキシル基であることが好ましい。また化合物dの非還元末端のGlcNAcは環状アセタール化、例えば、ベンジリデン化されていることが好ましい。また、GlcNAcのN-アセチル基はN-フタロイル基に変換されていることが好ましい。

【0058】この化合物dの具体的製法は、実施例で詳述する。

活性化单糖r：活性化单糖rは、前記单糖残基R中の、化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基以外の官能基が保護基で保護され、かつ化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基が脱離基で置換された化合物である。

【0059】单糖残基Rについての説明については上記と同様である。また化合物dにグリコシド結合させるヒドロキシル基以外の官能基を保護する保護基の説明も上記と同様である。また、化合物dにグリコシド結合させる、单糖残基Rのヒドロキシル基に導入する脱離基は特に限定されないが、メチルチオ(SMe)、フェニルチオ、トリクロロアセトイミド基や、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子等のハロゲン等が例示されるが、メチルチオ基であることが好ましい。

【0060】なお、活性化单糖rにおける脱離基の位置は特に限定されないが、1位であることが好ましい。

活性化单糖rを化合物dにグリコシド結合させる工程：前記活性化单糖rを、前記化合物dにグリコシド結合させることにより、前記保護オリゴ糖bを製造することができる。

【0061】グリコシド結合の手法も特に限定されず、通常の方法で行うことができる。なお、前記化合物dの非還元末端のGlcNAcは環状アセタール化されていることが好ましく、上記活性化单糖rを化合物dにグリコシド結合させる工程の後に、該環状アセタールを還元的に開裂する工程を含んでいることが好ましい。これにより請求項3の発明が提供される。

【0062】環状アセタールを還元的に開裂する方法も

特に限定されず、通常の方法で行うことができる。また前記活性化二糖aのガラクトース残基と前記保護オリゴ糖bの非還元末端のN-アセチルグルコサミン残基をグリコシド結合させる工程の後に、以下の工程を含むことが好ましい。これにより請求項4の発明が提供される。

【0063】工程1：前記活性化二糖aと前記保護オリゴ糖bがグリコシド結合した化合物において、当該化合物の還元末端糖中のグリコシド結合反応に関与する基を脱離基で置換する工程。

工程2：工程1で得られた化合物に、セラミドをグリコシド結合させる工程。

工程1において、脱離基は特に限定されないが、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、沃素原子、メチルチオ、フェニルチオ、トリクロロアセトイミド基等が例示されるが、フッ素原子やトリクロロアセトイミド基であることが好ましい。

【0064】脱離基の置換方法も特に限定されず、通常の方法で行うことができる。また工程2におけるセラミドは、スフィンゴシンあるいはその類似塩基のN-アシル誘導体である限りにおいて特に限定されないが、後述の式xで示される化合物であることが好ましい。セラミドをグリコシド結合させる方法は特に限定されず、通常の方法で行うことができる。

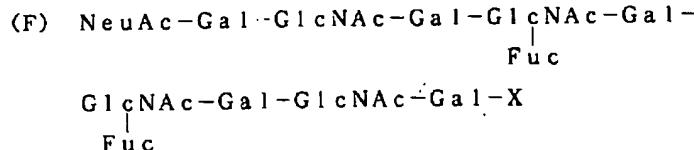
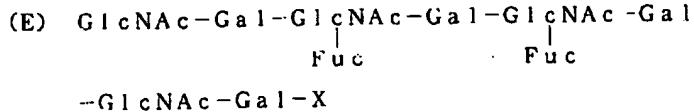
【0065】なお、前記シアル酸含有オリゴ糖が保護基で保護されている場合において、当該シアル酸含有オリゴ糖中の保護基で保護された官能基を全て脱保護することによって、保護基で保護されていないシアル酸含有オリゴ糖を取得することができ、このような工程を含むことが好ましい。これにより請求項5の発明が提供される。

【0066】保護基で保護された前記シアル酸含有オリゴ糖の脱保護の方法も特に限定されず、通常の方法で行うことができる。また、前記单糖残基Rがグリコシド結合している構成单糖は、GlcNAcであることが好ましい。これにより請求項6の発明が提供される。また单糖残基RはGlcNAc中の3位のヒドロキシル基にグリコシド結合していることが好ましい。

【0067】また前記单糖残基Rはフコース残基であることが好ましい。これにより請求項7の発明が提供される。また、上記式(B)～(D)で示される化合物が、それぞれ下記式(E)～(G)で示されるものであることが好ましい。これにより請求項8の発明が提供される。

【0068】

【化24】



【0069】(式中、Fucはフコース残基を示し、他の各記号の意味は前記と同義である)

また、下記工程を含むことがより好ましく、これにより請求項9の発明が提供される。

工程A：式(g1)で示される化合物（以下、「化合物(g1)」と記す。他も同様である）中のヒドロキシリ基に、式raで示される化合物をグリコシド結合させ、式(e)で示される化合物を得る工程。

【0070】工程B：式(e)で示される化合物中のNR⁵をアセチルアミノに変換し、4位と5位が単一の保護基で同時に保護された非還元末端のGlcNAcの当該保護基を還元的に開裂して式(g2)で示される化合物を得る工程。

工程C：式(g2)で示される化合物の非還元末端のG

lcNAcに、式(a1)で示される化合物をグリコシド結合させ、式(f1)で示される化合物を得る工程。

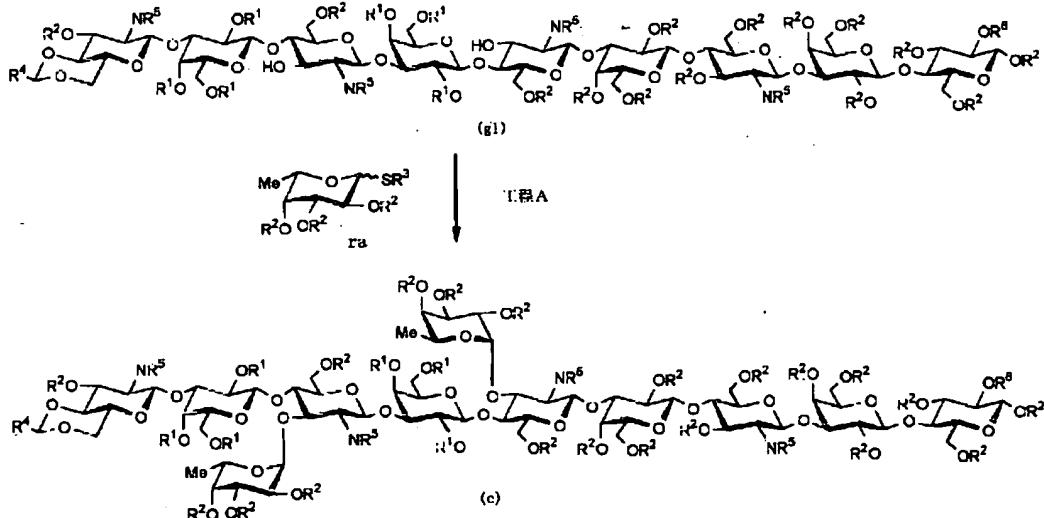
【0071】工程D：式(f1)で示される化合物中の保護基R²を保護基R¹に置換し、還元末端のグルコース残基の1位のOR²をフッ素原子に置換することにより、式(f2)で示される化合物を得る工程。

工程E：式(f2)で示される化合物と式Xで示される化合物をグリコシド結合し、式(f3)で示される化合物を得る工程。

【0072】工程F：式(f3)で示される化合物を脱保護することにより、式1で示されるシアル酸含有オリゴ糖を得る工程。

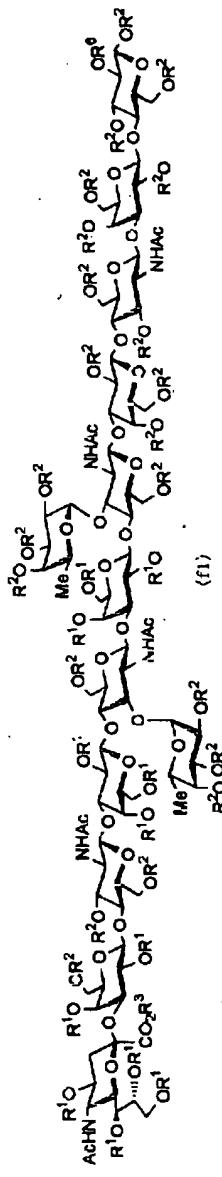
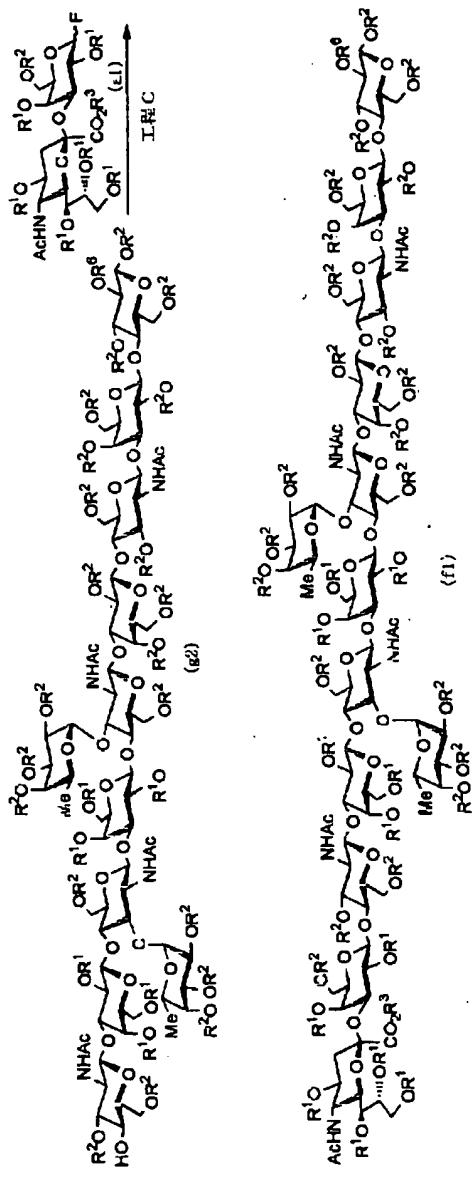
【0073】

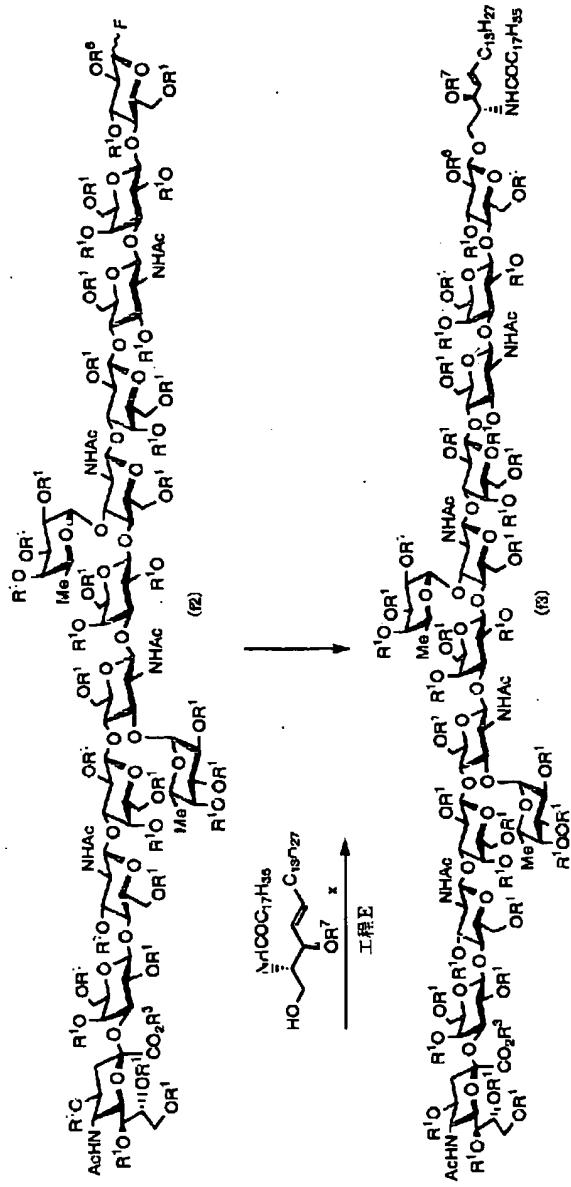
【化25】



【0074】

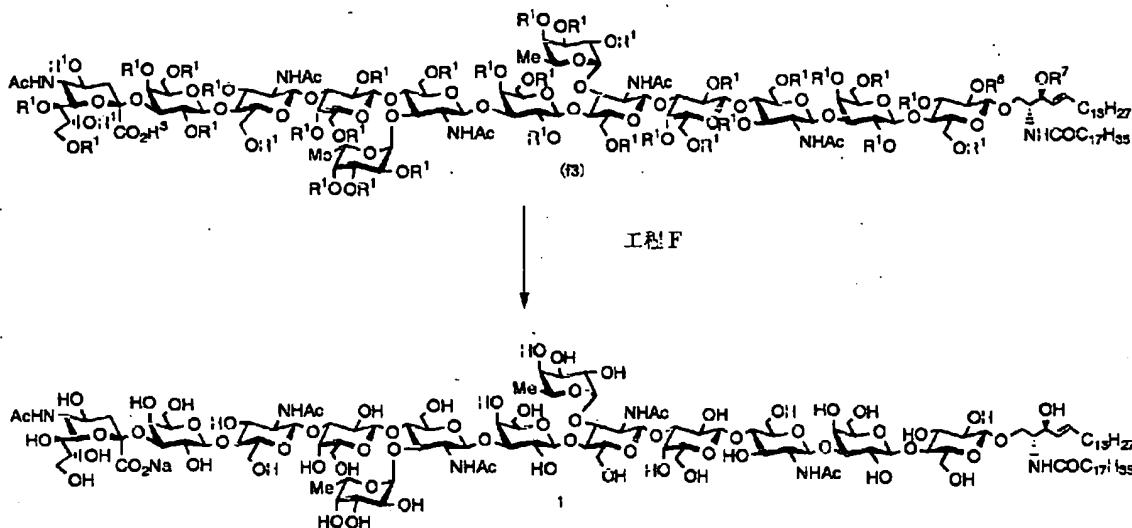
【化26】

【0075】
【化27】



【0076】

【化28】



【0077】(式中、Meはメチル基、Acはアセチル基を示し、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶およびR⁷は互いに同一でも異なっていてもよい保護基を示す。)式(g1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁴がフェニル基、R⁵がフタロイル基、R⁶がピバロイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物33である。

【0078】式ra中、R²がベンジル基、R³がメチル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物7である。式(e)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁴がフェニル基、R⁵がフタロイル基、R⁶がピバロイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物34である。

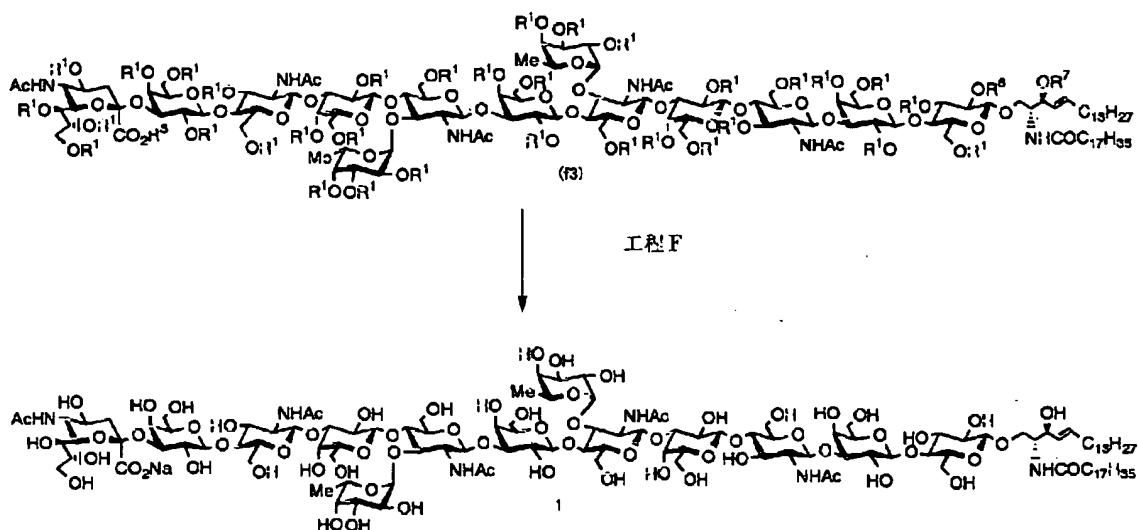
【0079】式(g2)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R⁶がピバロイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物36である。式(a1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R³がメチル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物13である。式(f1)中、R¹がアセチル基、R²がベンジル基、R³がメチル基、R⁶がピバロイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物37である。

【0080】式(f2)中、R¹がアセチル基、R³がメチル基、R⁶がピバロイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物40である。式x中の保護基R⁷はベンゾイル基が好ましく、この化合物は後述の化合物41である。式(f3)中、R¹がアセチル基、R³がメチル基、R⁶がピバロイル基、R⁷がベンゾイル基であることが好ましく、この化合物は後述の化合物42であるなお、グリコシド結合させる方法、R⁵N-をアセチルアミノに変換する方法、4位と5位が単一の保護基で同時に保護された非還元末端のGlcNAcの当該保護基を還元的に開裂する方法、保護基の置換方法、脱保護の方法は、いずれも特に限定されず、通常の方法で行うことができる。

【0081】また本発明は、式(f3)で示される化合物を脱保護する工程からなる、式1で示されるシアル酸含有オリゴ糖の製造方法を提供する。式1中、NeuAcのカルボキシル基は、Na塩であるが、脱保護条件により、遊離乃至他の塩とすることができます。

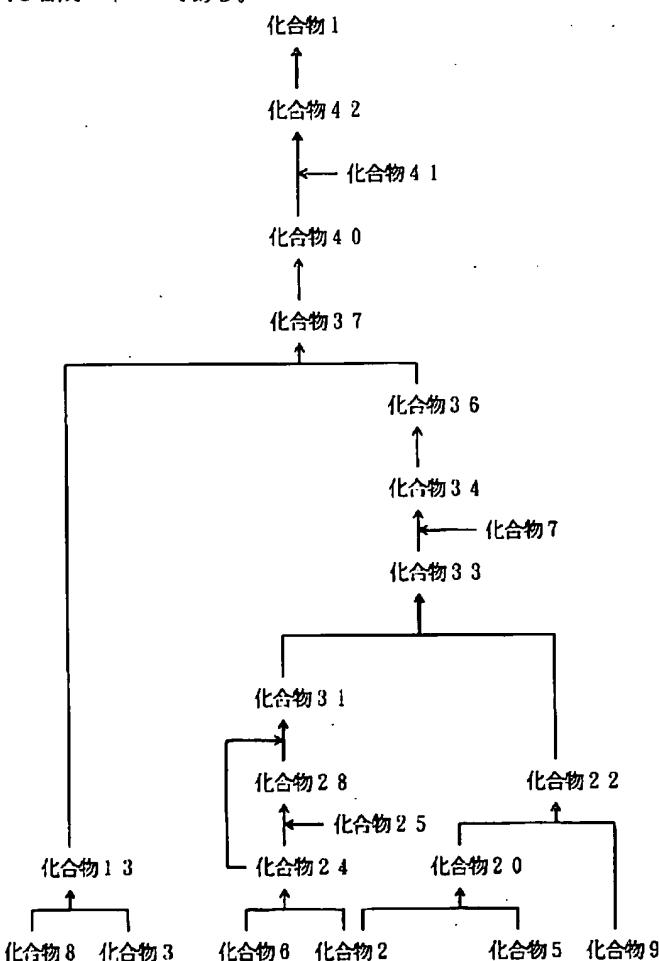
【0082】

【化29】



【0083】これらの中で特に好ましい本発明製造方法は、次に示す化合物1を合成する工程からなる製造方法であり、後述の実施例と同じ合成スキームである。

【0084】
【化30】



【0085】即ち、請求項9の発明において、化合物(g1)と化合物(r-a)から化合物(e)を合成し、

化合物(e)の保護基を変換して化合物(g2)とし、この化合物(g2)に化合物(a1)をグリコシド結合

させて化合物(f1)を合成し、この化合物(f1)の保護基を変換して化合物(f2)とし、化合物(f2)に化合物xをグリコシド結合させて化合物(f3)を合成し、この化合物(f3)を脱保護して化合物1を得る方法が好ましい。

【0086】上記化合物(g1)又は化合物(a1)は、いずれも無置換のNeuAc、GalNAc、Gal及びラクトースから図示の各化合物8、3、6、2、5及び9を合成し、これらを原料として合成される。これらの各反応工程の詳細は、実施例で詳述されている。

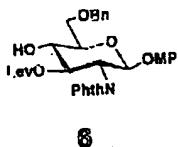
＜2＞本発明中間体

本発明中間体は、新規化合物であり、下記の化合物を含む。

【0087】式6で示される化合物。

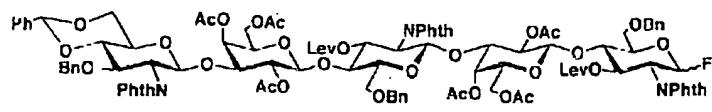
【0088】

【化31】



6

【0089】(式中、Bnはベンジル基、MPはパラメトキシフェニル基、Phthはフタロイル基、Levはレブリノイル基を示す。)



31

【0095】(式中、記号は前記と同義である。)更に、本発明は、上記式(g1)、好ましくは式33で示される化合物、式(e)、好ましくは式34で示される化合物、式(g2)、好ましくは式36で示される化合物、式(f1)、好ましくは式37で示される化合物、式(f2)、好ましくは式40で示される化合物、式(f3)、好ましくは式42で示される化合物(これらの式中、記号は前記と同義である)を提供する。

【0096】上記本発明中間体は、公知の精製手段、例えば、分配クロマトグラフィー、シリカゲルクロマトグラフィー、薄層クロマトグラフィー、ゲル浸透クロマトグラフィー、ゲル済過クロマトグラフィー、疎水性クロマトグラフィー、アフィニティクロマトグラフィー等の各種クロマトグラフィーや再結晶等、あるいはこれらの組合せ等の操作により精製することができる。

【0097】これら本発明中間体は、実施例において明らかな通り、ミエロローリンの化学合成における合成中間体として有用である。なおこれら本発明中間体の製造方法は、後述の実施例で詳述した。

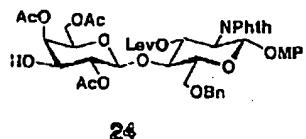
【0098】

【実施例】以下、実施例によって本発明をさらに詳細に

式24で示される化合物。

【0090】

【化32】



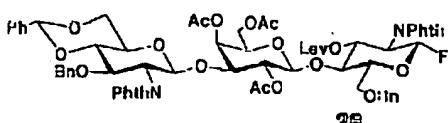
24

【0091】(式中、Acはアセチル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

式28で示される化合物。

【0092】

【化33】



28

【0093】(式中、Phはフェニル基を示し、他の記号は前記と同義である。)

式31で示される化合物。

【0094】

【化34】

説明するが、本発明はこれに限定されるべきものではない。合成スキームの詳細は実施例の記載の最後に示した。また、このスキームの全体図は前記した通りである。

基本化合物の合成(化合物2～9の合成)

化合物2の合成

無置換Galを出発物質として、メチル2,4,6-トリ-O-アセチル-3-O-アリル-1-チオ-β-D-ガラクトピラノシド2(この化合物名後の数字「2」は、式2で表される化合物であることを示す。以下、同様な表示である)を常法により合成した。

【0099】化合物3の合成

無置換Galを出発物質として、2-(トリメチルシリル)エチル6-O-ベンジル-β-D-ガラクトピラノシド3を常法により合成した。SEは、CH₂CH₂Si(CH₃)₃を示す。

化合物4の合成

p-メトキシフェニル4,6-O-ベンジリデン-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシド4

アルゴンガス雰囲気下、後記の反応により得られた化合

物E (4.5g, 8.96mmol)、DMAP (4-N, N-ジメチルアミノピリジン) (触媒量) のピリジン溶液(20 ml)に、室温下無水レブリン酸(3.8g, 17.9mmol)を加え室温にて18時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣にトルエン、エタノールを加え減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=5:1)にて精製し、化合物4 (5.31g, 98.5%)を得た。尚、スキーム中、MPは、p-メトキシフェニルである。

Rf = 0.27 (n-ヘキサン:酢酸エチル=1.5:1)
 $C_{33}H_{31}N_1O_{10}$ MW: 601.585
400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ;
1.894(s, 3 H, OLev) 2.350-2.750(m, 4 H, O- CH_2CH_2)
3.712(s, 3 H, OMe)
3.783-3.904(m, 3 H, H-4, H-5, H-6) 4.564(dd, 1 H, J=8.3, 10.3 Hz, H-2)
5.563(s, 1 H, Ph-CH)
5.933(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1) 5.993(dd, 1 H, J=8.8, 10.3 Hz, H-3) 6.600-8.000(m, 13 H, aromatic) 化合物5の合成

化合物4の保護基L e vがB nに代替された化合物からp-メトキシフェニル 3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシド5を常法により合成した。

【0100】化合物6(本発明中間体)の合成
p-メトキシフェニル 6-0-ベンジル-3-0-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシド 6

化合物4(5.3g, 8.81 mmol)の1, 2-ジクロロエタン溶液(10 ml)に氷冷下でトリエチルシラン(7.15ml, 44.8 mmol)を加えた後に、トリフルオロ酢酸(7.15ml, 44.8 mmol)を1時間でゆっくりと滴下した後に同温にて1.5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え中和した。更に酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し、溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=2:1)にて精製を行い化合物6(4.2g, 79%)を得た。

Rf = 0.23 (トルエン:酢酸エチル=2:1)
 $C_{33}H_{33}N_1O_{10}$ MW: 603.601
400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ;
2.008(s, 3 H, OLev) 2.350-2.750(m, 4 H, O- CH_2CH_2)
3.709(s, 3 H, OMe)
4.505(dd, 1 H, J=8.3, 10.3 Hz, H-2) 5.764(dd, 1 H, J=8.8, 11.2 Hz, H-3)
5.852(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1) 6.600-8.000(m, 13 H, aromatic)

化合物7の合成(活性化单糖rの合成例)
無置換コースからメチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-1

-チオ- β -L-フコピラノシド 7を常法により合成した。

(Susumu Sato : Carbohydro. Res., 167, 197 (1987))
化合物8の合成

無置換N e u A cからメチル(メチル 5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ-2-チオ- β -グリセロ- β -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシリ)オネート 8を常法により合成した。

【0101】化合物9の合成

無置換ラクトースからベンジル-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリ)-(1 \rightarrow 4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド9を常法により合成した(Susumu Sato : Tetrahedron Lett., 29, 4097 (1988))。

【0102】(活性化二糖aである化合物1.3の合成)
化合物1.0の合成

2-(トリメチルシリル)エチル 0-[(メチル 5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ- β -グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシリ)オネート]-2-0-6-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシド 10アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス5 A (2.5 g)の入った反応容器にN-ヨウドスクシンイミド(461 mg, 2.049 mmol)を加えた後、反応容器を-40 °Cに冷却し、化合物3 (534 mg, 1.024 mmol)と化合物8(316 mg, 0.853 mmol)のアセトニトリル溶液(4 ml)を加え15分間攪拌した。同温にてトリフルオロメタンスルホン酸(90.6 μ l 1.024 mmol)を加え5時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で、飽和重曹水を加え30分間攪拌した。反応混合物をセライト沪過した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ジクロロメタン:メタノール=9:1)にて精製を行い化合物10(319 mg, 44%)を得た。Rf = 0.67 (ジクロロメタン:メタノール=9:1)

$C_{38}H_{57}N_1O_{18}Si_1$ MW: 843.93
400 MHz 1H -NMR ($CDCl_3$) δ ;
0.000(s, 9 H, CH₃ x3) 1.871(s, 3 H, NAc) 2.018 x2, 2.087, 2.109(s x4, 3 H x4, OAc)
2.708(dd, 1 H, J=4.9, 13.2 Hz, H-3b eq) 3.764(s, 3 H, COOCH₃) 4.275(dd, 1 H, J=2.9, 12.2 Hz, H-9'b)
4.413(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1a) 4.883-4.949(m, 1 H, H-4b) 5.313(dd, 1 H, J=2.0, 8.9 Hz, H-7b)
7.100-7.400(m, 5 H, aromatic)

化合物1.1の合成

2-(トリメチルシリル)エチル 0-[(メチル 5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ- β -グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシリ)オネート]-2-0-3-0-2,4-ジ-0-アセチル-6-0-ベ

シジル- β -D- ガラクトピラノシド 11

アルゴンガス雰囲気下、化合物 10(61 mg, 72.5 μ mol), DMAP(触媒量)のピリジン溶液(5 ml)に、室温下無水酢酸(5 ml)を加え室温にて18時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣にトルエン、メタノールを加え減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=80:1)にて精製し、化合物11(60.2 mg, 90%)を得た。

Rf = 0.34 (クロロホルム:メタノール=80:1)

$C_{12}H_{21}N_1O_{2.0}Si_1$ MW: 928.00

400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ :

0.000(s, 9 H, CH₃ x3) 0.881-1.058(m, 2 H, O-CH₂-) 1.715(t, 1 H, J=12.2 Hz, H-3b ax) 1.843, 1.997, 2.037 x2, 2.070, 2.151, 2.200(s, 3 H x7, NAc, OAc x6) 2.576(dd, 1 H, J=4.9, 12.2 Hz, H-3b eq) 3.455(dd, 1 H, J=6.3, 9.8 Hz, H-6a) 3.534(dd, 1 H, J=6.3 Hz, H-6'a) 3.637(dd, 1 H, J=2.9, 10.7 Hz, H-6b) 3.829(bt, 1 H, H-5a) 3.841(s, 3 H, COOCH₃) 4.357(dd, 1 H, J=2.9, 12.7 Hz, H-9'b) 4.507(dd, 1 H, J=3.4, 10.3 Hz, H-3a) 4.580(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a) 4.842-4.909(m, 1 H, H-4b) 5.000(bd, 1 H, H-4a) 5.150(dd, 1 H, H-2a) 5.096(bd, 1 H, J=10.3 Hz, NH) 5.365(dd, 1 H, J=8.8 Hz, H-7b) 5.541-5.584(m, 1 H, H-8b) 7.100-7.400(m, 5 H, aromatic)

化合物12の合成

0-[メチル(5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシリル)オネート]-2(2-3)-0-2,4-ジ-0-アセチル-6-0-ベンジル-D-ガラクトピラノース 12 化合物 11(542 mg, 0.655 mmol)のジクロロメタン(5 ml)溶液に、トリフルオロ酢酸(10 ml)を加えアルゴンガス雰囲気下室温で2時間攪拌した。反応混合物にトルエン(5 ml)を加え減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:エタノール=30:1)にて精製を行い化合物12(465 mg, 96%)を得た。

Rf = 0.46, 0.53 (クロロホルム:エタノール=15:1)

$C_{37}H_{49}N_1O_{2.0}$ MW: 827.77

400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ :

1.754(t, 1 H, J=12.2 Hz, H-3b ax) 2.595(dd, 1 H, J=4.9, 12.7 Hz, H-3b eq) 7.200-7.400(m, 5 H, aromatic)

化合物13の合成

0-[メチル(5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシリル)オネート]-2(2-3)-0-2,4-ジ-0-アセチル-6-0-ベンジル-D-ガラクトピラノシリルオリド 13 アルゴンガス雰囲気下、化合物 12(424 m

g, 0.512 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(5 ml)に氷冷下で、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(676 μ l, 1.512 mmol)を加え1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:アセトン=2:1)にて精製し、化合物 13(400 mg, 94%)を得た。

Rf = 0.46 (トルエン:アセトン=3:2)

$C_{37}H_{48}F_1N_1O_{1.9}$ MW: 829.76

400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ :

1.719, 1.725(t x2, 1 H, J=12.7 Hz, H-3b ax α , β) 2.599(dd, 1 H, J=4.9, 12.7 Hz, H-3b eq α , β) 3.860, 3.875(s x2 3 H, COOCH₃) 5.624(d, J=2.9 Hz, H-1a α) 5.758(d, J=2.9 Hz, H-1a α) 7.200-7.400(m, 5 H, aromatic)

〔保護オリゴ糖bである化合物36の合成〕

a. 化合物2, 5及び9から化合物22の合成

化合物14の合成

p-メトキシフェニル-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル-3-0-アリル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1-4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシド 14

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシープス4A(7.5 g)の入った反応容器に化合物2(3.68 g, 9.78 mmol)と化合物5(4.40 g, 7.39 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(30 ml)を加え20分間攪拌した。反応容器を-23 °Cに冷却し、メチルトリフレート(4.4 ml, 39.1 mmol)を加え10分間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で、トリエチルアミンを加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト沪過した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=3:1)にて精製を行い化合物14(5.3 g, 78%)を得た。Rf = 0.52 (トルエン:酢酸エチル=2:1)

$C_{50}H_{53}N_1O_{1.6}$ MW: 923.93

400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ :

2.050, 2.059, 2.062(s x3, 3 H x3, OAc) 3.326(dd, 1 H, J=3.7, 10.0 Hz, H-3b) 3.670(s, 3 H, OCH₃) 3.973(dd, 1 H, J=6.4, 11.2 Hz) 4.008(dd, 1 H, J=6.8, 11.2 Hz) 4.319(dd, 1 H, J=8.3, 10.7 Hz, H-3a) 4.386(dd, 1 H, J=7.8, 10.6 Hz, H-2a) 4.575(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1b) 5.074(dd, 1 H, J=8.3, 10.3 Hz, H-2b) 5.319(d, 1 H, J=2.9 Hz, H-4b) 5.609(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1a) 5.783(m, 1 H, CH₂CH=CH₂) 6.600-7.800(m, 18H, aromatic)

化合物15の合成

p-メトキシフェニル 0-(3-O-アリル- β -D- ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- ベンジル-2- デオキシ-2- フタルイミド- β -D- グルコピラノシド15
化合物 14(5.17 g, 5.59 mmol) のメタノール (80 ml) 溶液に、ナトリウムメトキシド(620 mg, 11.47 mmol) を加えアルゴンガス雰囲気下室温で6 時間攪拌した。反応混合物をアンバーリスト15にて中和し沪過後、沪液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製を行い化合物 15(4.06 g, 91%)を得た。

Rf = 0.63 (クロロホルム : メタノール = 2:1)

C₄₄H₄₇N₁O₁₃ MW: 1079.82

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃+D₂O) δ :

3.243(dd, 1 H, J=3.4, 9.3 Hz, H-3b) 3.700(s, 3 H, OCH₃) 4.513(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1b)
5.632(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a) 5.929(m, 1 H, CH₂CH=CH₂) 6.600-7.800(m, 18H, aromatic)

化合物 16 の合成

p-メトキシフェニル 0-(3-O-アリル-2,4,6- トリ-0- ベンジル- β -D- ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- ベンジル-2- デオキシ-2- フタルイミド- β -D- グルコピラノシド 16

アルゴンガス雰囲気下、事前に室温で2 時間乾燥した酸化銀(21.2 g, 94.5 mmol)とヨウ化カリウム(6.3 g, 38.1 mmol)の入った反応容器に氷冷下で、化合物 15(4.06 g, 5.08 mmol) のジメチルホルムアミド溶液(70 ml)を加え10分間攪拌した。同温にてベンジルブロミド(10.8 ml, 91.5 mmol)を加え1 時間攪拌後、室温で4 時間攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルにて希釈し、セライト沪過後沪液を更にジエチルエーテル希釈後、水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1) にて精製を行い化合物 16(4.76 g, 88%)を得た。

Rf = 0.36 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1)

C₆₅H₆₅N₁O₁₃ MW: 1068.18

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

3.343(dd, 1 H, J=2.9, 9.8 Hz, H-3b) 3.690(s, 3 H, OCH₃) 4.446(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1b)
5.620(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a) 5.927(m, 1 H, CH₂CH=CH₂) 6.600-7.900(m, 33H, aromatic)

化合物 17 の合成

p-メトキシフェニル 0-(2,4,6- トリ-0- ベンジル- β -D- ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- ベンジル-2- デオキシ-2- フタルイミド- β -D- グルコピラノシド 17

水素ガス雰囲気下、活性化されたイリジウムコンプレックス [Ig(CoD)(PMePh₂)₂]PF₆ (0.27 mmol) のテトラヒドロフラン溶液(40 ml) に室温で化合物 16(4.73 g, 4.43 mmol) のテトラヒドロフラン溶液(20 ml) を加え4 時間攪

拌した。次いで、水(20 ml)、テトラヒドロフラン(20 ml)、ヨウ素(2.24 g, 17.72 mmol) を加え15時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈後、チオ硫酸ナトリウム、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄し、硫酸マグネシウムにて乾燥後溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン : 酢酸エチル = 3:1) にて精製を行い化合物 17(3.28 g, 72%)を得た。

Rf = 0.30 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 2:1)

C₆₂H₆₁N₁O₁₃ MW: 1028.12

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

3.700(s, 3 H, OCH₃) 5.625(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a)
6.600-7.900(m, 33 H, aromatic)

化合物 18 の合成

p-メトキシフェニル 0-(2,4,6- トリ-0- ベンジル-3-O- レブリノイル- β -D- ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- ベンジル-2- デオキシ-2- フタルイミド- β -D- グルコピラノシド 18

アルゴンガス雰囲気下、化合物 17(3.1 g, 3.02 mmol)、D MAP(触媒量) のビリジン溶液(50 ml) に、室温下無水レブリン酸(1.3 g, 6.03 mmol) を加え室温にて3 日間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣にトルエン、メタノールを加え減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 4:1) にて精製し、化合物 18(3.35 g, 99%)を得た。

Rf = 0.53 (トルエン : 酢酸エチル = 3:1) Rf = 0.

57 (n-ヘキサン : 酢酸エチル = 1:1)

C₆₇H₆₇N₁O₁₅ MW: 1126.21

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

2.129(s, 3 H, OLev) 2.350-2.750(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)
3.697(s, 3 H, OMe)

4.862(dd, 1 H, J=3.4, 10.3 Hz, H-3b) 5.612(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a) 6.600-7.750(m, 33 H, aromatic)

化合物 19 の合成

0-(2,4,6- トリ-0- ベンジル-3-O- レブリノイル- β -D- ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- ベンジル-2- デオキシ-2- フタルイミド-D- グルコピラノース 19

化合物 18(3.2 g, 2.84 mmol) をトルエン : アセトニトリル : 水(2:2:1; 326 ml) に溶解し、硝酸第二セリウムアンモニウム(15.6 g, 28.41 mmol) を加え室温下、75分間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン : 酢酸エチル = 2:1) にて精製し、化合物 19(2.49 g, 86%)を得た。

Rf = 0.37, 0.44 (トルエン : 酢酸エチル = 2:1)

C₆₀H₆₁N₁O₁₄ MW: 1020.10

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

2.134(s, 3 H, OLev) 2.350-2.750(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)
 4.815(dd, 1 H, J=3.4, 10.3 Hz, H-3b)
 6.750-7.750(m, 29 H, aromatic)

化合物20の合成

0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル-3-0-レブリノイル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド-D-グルコピラノシリルフルオリド 20

アルゴンガス雰囲気下、化合物19(2.46 g, 2.41 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(40 ml)に氷冷下で、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(2.55 ml, 19.3 mmol)を加え1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=4:1)にて精製し、化合物20(2.38 g, 97%)を得た。

Rf = 0.71 (トルエン:酢酸エチル=2:1)

C₆₀H₆₀F₁N₁O₁₃ MW: 1022.09

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

2.134(s, 3 H, OLev) 2.350-2.750(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)
 5.770(d, 0.5 H, J=7.3 Hz, H-1a β) 5.905(d, 0.5 H, J=7.8 Hz, H-1a β) 6.750-7.750(m, 29 H, aromatic c)

化合物21の合成

ベンジル-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル-3-0-レブリノイル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-(3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシリド 21
 アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4 A(9.0 g)の入った反応容器にシリバートリフレート(867 mg, 3.38 mmol)とハフノセンジクロリド(640 mg, 1.69 mmol)を加えた後に、室温で化合物9(1.14 g, 1.78 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(15 ml)を加え20分間攪拌した。反応容器を-23 °Cに冷却し、化合物20(1.33 g, 1.30 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(15 ml)を加え4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト済過した後に、済液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=4:1-2:1)にて精製を行い化合物21(2.1 g, 91%)を得た。

Rf = 0.38 (n -ヘキサン:酢酸エチル=1.5:1)

C₁₁₉H₁₂₅N₁O₂₅ MW: 1969.197

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.082(s, 9 H, OPiv) 2.131(s, 3 H, OLev) 2.350-2.75

0(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)

5.013(dd, 1 H, J=8.1, 9.8 Hz, H-2a) 5.369(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c)

6.700-7.800(m, 59 H, aromatic)

化合物22の合成

ベンジル-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-(3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシリド 22

アルゴンガス雰囲気下、化合物21(1.75 g, 0.89 mmol)のエタノール-トルエン(5:1, 54 ml)溶液に室温下、ビドラジン酢酸塩(408 mg, 4.43 mmol)を加え室温にて70分間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン:酢酸エチル=1.5:1)にて精製し、化合物22(1.52 g, 91%)を得た。

Rf = 0.44 (n -ヘキサン:酢酸エチル=1.5:1)

C₁₁₄H₁₁₉N₁O₂₃ MW: 1871.10

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.082(s, 9 H, OPiv) 5.012(dd, 1 H, J=7.8, 9.8 Hz, H-2a)

5.383(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c)

6.700-7.800(m, 59 H, aromatic)

b. 化合物2及び6から化合物31の合成

化合物23の合成

p-メトキシフェニル-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル-3-0-アリル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1→4)-0-6-0-ベンジル-3-0-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリド 23

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4 A(20.0 g)の入った反応容器に化合物2(4.86 g, 12.91 mmol)と化合物6(7.08 g, 11.74 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(60 ml)を加え20分間攪拌した。反応容器を-23 °Cに冷却し、メチルトリフレート(4.4 ml, 38.73 mmol)を加え10分間攪拌した後、0 °Cで12時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で、トリエチルアミンを加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト済過した後に、済液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=2:1、クロロホルム:エタノール=45:1)にて精製を行い化合物23a(2.0 g, 18.1% β 1→3)化合物6(1.1 g)および化合物23と化合物6との混合物(6.40 g)を得た。

Rf = 0.24 (トルエン:酢酸エチル=1.5:1)

C₄₈H₅₃N₁O₁₈ MW: 931.91

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.944, 2.014, 2.087, 2.104(s x4, 3 H x4, OAc x3, OLev)

2.350-2.650(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)
 3.324(dd, 1 H, J=3.4, 9.8 Hz, H-3b) 3.719(s, 3 H, OCH₃) 4.476(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1b)
 4.482(dd, 1 H, J=8.3, 10.7 Hz, H-2a) 4.944(dd, 1 H, J=8.3, 10.3 Hz, H-2b)
 4.386(d, 1 H, J=2.9 Hz, H-4b) 5.776(m, 1 H, CH₂CH=CH₂) 5.812(dd, 1 H, J=8.3, 10.7 Hz, H-3a)
 5.818(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a) 6.600-8.000(m, 13 H, aromatic)

化合物24(本発明中間体)の合成

p-メトキシフェニルO-(2,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシド 24
 [Ir(COD)(PMePh₂)₂]PF₆ (135 mg, 0.160 mmol)をテトラヒドロフラン(100 ml)に懸濁し、水素雰囲気下、20分間攪拌した。反応容器をアルゴンガスにて置換した後、化合物23と化合物6との混合物(6.40 g)のテトラヒドロフラン溶液(100 ml)を加え室温で1時間攪拌した。反応容器を氷冷しヨウ素(3.5 g, 27.45 mmol)、炭酸水素ナトリウム(2.3 g, 27.46 mmol)の水-テトラヒドロフラン溶液(50 ml, 4:1)を加えて4時間攪拌した。反応液を酢酸エチルで希釈し、飽和チオ硫酸ナトリウム、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=2:1)にて精製を行い化合物24(847 mg, 64%)を得た。

Rf = 0.21 (トルエン:酢酸エチル=2:1)

C₄₅H₄₉N₁O₁₈ MW: 891.85

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.941, 2.063, 2.089, 2.133(s x4, 3 H x4, OAc x3, OLev)
 2.350-2.650(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)
 3.324(dd, 1 H, J=3.4, 9.8 Hz, H-3b) 3.715(s, 3 H, OCH₃) 3.874(dd, 1 H, J=3.4, 10.6 Hz)
 4.025(dd, 1 H, J=6.8, 11.2 Hz) 4.487(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1b) 4.495(dd, 1 H, J=8.8, 10.7 Hz, H-2a)
 4.773(dd, 1 H, J=7.8, 9.8 Hz, H-2b) 5.227(d, 1 H, J=3.4 Hz, H-4b) 5.813(d, 1 H, J=8.8 Hz, H-1a)
 5.814(dd, 1 H, J=9.3, 10.7 Hz, H-3a) 6.600-8.000(m, 13 H, aromatic)

化合物25の合成

4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル フルオリド 25
 常法により化合物25を合成した。

【0103】化合物26の合成

p-メトキシフェニルO-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル)-(1→3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-6-O-ベンジル-3-O-レブ

リノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシド 26

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4 A(5.0 g)の入った反応容器にシルバートリフレート(781 mg, 3.04 mmol)とハフノセンジクロリド(781 mg, 1.52 mmol)を加えた後に、氷冷下で化合物24(870 mg, 0.976 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(5 ml)を加え25分間攪拌した。反応容器を-23 °Cに冷却し、化合物25(573 mg, 1.171 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(5 ml)を20分間で加えた後、徐々に昇温して一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト沪過した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=2:1)にて精製を行い化合物26(847 mg, 64%)を得た。

Rf = 0.21 (トルエン:酢酸エチル=2:1)

C₇₃H₇₂N₂O₂₄ MW: 1361.32

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.648, 1.903, 2.100, 2.107(s x4, 3 H x4, OAc x3, OLev)
 2.300-2.600(m, 4 H, O-CH₂CH₂-)
 3.702(s, 3 H, OCH₃) 4.258(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1b)
 4.393(dd, 1 H, J=8.8, 10.7 Hz, H-2a)
 4.719(dd, 1 H, J=8.3, 9.8 Hz, H-2b) 5.152(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c) 5.257(d, 1 H, J=3.9 Hz, H-4b)
 5.623(s, 1 H, PhCH) 5.645(dd, 1 H, J=9.3, 11.2 Hz, H-3a) 5.742(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1a)
 6.600-7.900(m, 27 H, aromatic)

化合物27の合成

0-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド-β-D-グルコピラノシル)-(1→3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル-β-D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-O-6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-D-グルコピラノース 27

化合物26(811 mg, 0.596 mmol)をトルエン:アセトニトリル:水(2:2:1:60 ml)に溶解し、硝酸第二セリウムアンモニウム(3.3 g, 5.957 mmol)を加え室温下、60分間激烈に攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1.5)にて精製し、G 1c の1位MPを脱保護し化合物27(577 mg, 77%) (不図示)を得た。

【0104】

Rf = 0.27 (トルエン:酢酸エチル=1:1.5)

C₆₆H₆₆N₂O₂₃ MW: 1255.202

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ:

1.627, 1.880, 2.092, 2.103(s x4, 3 H x4, OAc x3, OLev)
 2.300-2.600(m, 4 H, O-CH₂CH₂-) 4.186(d, 1 H, J=8.3

Hz, H-1b) 4.687(dd, 1 H, J=8.3, 9.7 Hz, H-2b) 5.139 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c) 5.240 (d, 1 H, J=3.9 Hz, H-4b) 5.627 (s, 1 H, PhCH) 6.600-7.900 (m, 23 H, aromatic)

化合物28 (本発明中間体) の合成

0-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-O-6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-D-グルコピラノシリル フルオリド 28

アルゴンガス雰囲気下、化合物27(570 mg, 0.454 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(15 ml)に氷冷下で、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(650 μ l, 1.492 mmol)を加え1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1.5)にて精製を行い化合物29(382 mg, 43 % from化合物28)を得た。

【0105】

Rf = 0.50 (トルエン:酢酸エチル=1:1.5)

C₆₆H₆₅F₁N₃O₂₂ MW: 1257.19

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.635, 1.880, 2.093, 2.106 (s x4, 3 H x4, OAc x3, OLev) 2.300-2.600 (m, 4 H, O-CH₂CH₂-) 4.214 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1b) 5.144 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c) 5.246 (d, 1 H, J=3.4 Hz, H-4b) 5.624 (s, 1 H, PhCH) 5.899 (d, 0.5 H, J=7.8 Hz, H-1a β) 6.035 (d, 0.5 H, J=7.8 Hz, H-1a β) 6.800-7.900 (m, 23 H, aromatic)

化合物29の合成

p-メトキシフェニル 0-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-O-(6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-O-6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-D-グルコピラノース 30

化合物29(364 mg, 0.171 mmol)をトルエン:アセトニトリル:水(2:2:1;45 ml)に溶解し、硝酸第二セリウムアンモニウム(1.4 g, 2.569 mmol)を加え室温下、80分間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、化合物30(247 mg, 71 %)を得た。

した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1.5)にて精製を行い化合物29(382 mg, 43 % from化合物28)を得た。

Rf = 0.32 (トルエン:酢酸エチル=1:1.5)

C₁₁₁H₁₁₃N₃O₄₀ MW: 2129.04

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.634, 1.672, 1.877, 1.892, 2.025, 2.052, 2.086, 2.098 (s x8, 3 H x8, OAc x6, OLev x2) 2.300-2.600 (m, 8 H, O-CH₂- x2) 3.698 (s, 3 H, OCH₃) 4.196 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1b or d) 4.288 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1d or b) 5.165 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1e) 5.193 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c) 5.274 (d, 1 H, J=4.9 Hz, H-4b) 5.286 (d, 1 H, J=4.9 Hz, H-4d) 5.576 (dd, 1 H, J=9.3, 10.7 Hz, H-3c) 5.617 (s, 1 H, PhCH) 5.641 (dd, 1 H, J=9.3, 10.7 Hz, H-3a) 5.748 (d, 1 H, J=8.8 Hz, H-1a) 6.800-7.900 (m, 36 H, aromatic)

化合物30の合成

0-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-O-6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド-D-グルコピラノース 30

化合物29(364 mg, 0.171 mmol)をトルエン:アセトニトリル:水(2:2:1;45 ml)に溶解し、硝酸第二セリウムアンモニウム(1.4 g, 2.569 mmol)を加え室温下、80分間激しく攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、水、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し減圧下溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、化合物30(247 mg, 71 %)を得た。

【0106】

Rf = 0.23 (トルエン:酢酸エチル=1:2)

C₁₀₄H₁₀₇N₃O₃₉ MW: 2022.92

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

2.300-2.600 (m, 8 H, O-CH₂CH₂- x2) 4.128 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1b or d) 4.286 (d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1d or b) 5.165 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1e or c) 5.193 (d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e) 5.273 (d, 2 H, J=3.9 Hz, H-4b and d) 5.576 (dd, 1 H, J=8.8, 10.7 Hz, H-3c) 5.617 (s, 1 H, PhCH) 5.624 (dd, 1 H, J=9.3, 10.7 Hz, H-3a) 6.800-7.900 (m, 32 H, aromatic)

化合物31 (本発明中間体) の合成

0-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-O-

(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-(6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリルフルオリド 31

アルゴンガス雰囲気下、化合物 30(241 mg, 0.119 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液(6 ml)に氷冷下で、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(236 μ l, 1.79 mmol)を加え1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)にて精製し、化合物 31(234 mg, 97%)を得た。

Rf = 0.36 (トルエン:酢酸エチル=1:2)

$C_{104}H_{106}F_1N_3O_{38}$ MW: 2024.91
400 MHz 1 H-NMR ($CDCl_3$) δ :

1.644, 1.672, 1.871, 1.876, 2.024, 2.045, 2.085, 2.098(s x8, 3 H x8, OAc x6, OLev x2) 2.200-2.600(m, 8 H, O-CH₂-CH₂- x2) 4.153(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1b or d) 4.283(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1d or b) 5.163(d, 1 H, J=7.8 Hz, H-1e or c) 5.183(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e) 5.275(broad s, 2 H, H-4b and d) 5.588(m, 2 H, H-3a and c) 5.617(s, 1 H, PhCH) 5.904(d, 0.5 H, J=7.8 Hz, H-1a β) 6.037(d, 0.5 H, J=8.3 Hz, H-1a β) 6.800-7.900(m, 32 H, aromatic)

c. 化合物dである化合物33の合成

化合物32の合成

ベンジル-O-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-(6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-(6-O-ベンジル-3-O-レブリノイル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-(3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-3,6-ジ-O-ベンジル-2-O-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド 32

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4A(4.0 g)の入った反応容器にシリバートリフレート(83.5 mg, 0.325 mmol)とハフノセンジクロリド(62 mg, 0.163 mmol)を加えた後に、氷冷下で化合物22(313 mg, 0.167 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(6 ml)を加え25分間攪拌した。反応容器を-23°Cに冷却し、

化合物31(226 g, 0.116 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(6 ml)を20分間で加えた後、4時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト渾過した後に、渾液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2)にて精製を行い化合物32(327 mg, 73% from化合物31)を得た。

Rf = 0.48 (トルエン:酢酸エチル=1:1.5)

$C_{218}H_{224}N_4O_{61}$ MW: 3876.00

400 MHz 1 H-NMR ($CDCl_3$) δ :

1.072(s, 9 H, OPiv) 1.653, 1.668, 1.848, 1.882, 1.963, 2.051, 2.085, 2.098(s x8, 3 H x8, OAc x6, OLev x2) 2.200-2.600(m, 8 H, O-CH₂-CH₂- x2) 4.993(dd, 1 H, J=8.3, 9.3 Hz, H-2a) 5.163(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or g or i) 5.189(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or g or i) 5.207(d, 1 H, J=6.4 Hz, H-1c or e or g or i) 5.272(broad d, 1 H, H-4f or h) 5.286(broad d, 1 H, H-4h or f) 5.530(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or g or i) 5.576(dd, 1 H, J=8.8, 10.8 Hz, H-3e or g) 5.616(s, 1 H, PhCH) 5.664(dd, 1 H, J=8.8, 10.8 Hz, H-3g or e) 6.800-7.900(m, 91 H, aromatic)

化合物33(本発明中間体)の合成

ベンジル-O-(4,6-O-ベンジリデン-3-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-(6-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-(3,6-ジ-O-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリ)- $(1\rightarrow3)$ -O-(2,4,6-トリ-O-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリ)- $(1\rightarrow4)$ -O-3,6-ジ-O-ベンジル-2-O-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド 33アルゴンガス雰囲気下、化合物32(256.9 mg, 0.0663 mmol)のエタノール-トルエン(2.5:1, 17.5 ml)溶液に室温下、ヒドラジン酢酸塩(97.6 mg, 1.06 mmol)を加え室温にて45分間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1.7:1)にて精製し、化合物33(239.4 mg, 98%)を得た。

Rf = 0.70 (トルエン:酢酸エチル=1:1)

$C_{208}H_{212}N_4O_{57}$ MW: 3679.80

400 MHz 1 H-NMR ($CDCl_3$) δ :

1.071(s, 9 H, OPiv) 1.662, 1.668, 1.770, 1.837, 2.070,

2.109(s x6, 3 H x6, 0Ac x6) 5.134(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or g or i) 5.205(d, 2 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or g or i) 5.282(broad d, 2 H, H-4f and h) 5.433(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or g or i) 5.607(s, 1 H, PhCH) 6.700-7.900(m, 91 H, aromatic)

化合物34(本発明中間体)の合成

ベンジル-0-(4,6-0-ベンジリデン-3-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-(6-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-0-(6-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-(3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ-2-フタルイミド- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド 34

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4A(13 g)の入った反応容器に化合物33(239.4 mg, 0.0651 mmol)と活性化单糖 γ である化合物7(294 mg, 0.634 mmol)の1,2-ジクロロエタン-1-ジエチルエーテル溶液(1:2, 22.5 ml)を加え2時間攪拌した。反応容器を氷冷し、メチルトリフリート(215 μ l, 1.90 mmol)を加え15分間攪拌した後、室温で一晩攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で、トリエチルアミン加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト沪過した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、饱和重曹水、饱和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=9:1-3:1)にて精製を行い化合物34(228.3 mg, 78%)を得た。

Rf = 0.44 (トルエン:酢酸エチル=3:1)

C₂₆H₂₆N₄O₆ MW: 4512.79

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ ;

0.889(d, 3 H, J=6.4 Hz, H-6f or i) 0.927(d, 3 H, J=6.8 Hz, H-6i or f) 1.071(s, 9 H, OPiv)

1.712, 1.732, 1.860, 1.864, 1.882, 2.024(s x6, 3 H x6, 0Ac x6)

5.154(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or h or k) 5.188(d, 2 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or h or k)

5.264(d, 1 H, J=8.3 Hz, H-1c or e or h or k) 5.288(broad d, 2 H, J=3.4 Hz, H-4g and j)

5.618(s, 1 H, PhCH) 6.700-7.800(m, 121 H, aromatic)

c)

100 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃) δ ; C-1 x11 a
nd Ph-CH

97.135, 97.245, 98.141, 98.452, 99.385 x2, 99.622, 99.73
2, 99.915, 101.286, 102.493, 102.969

化合物35の合成

ベンジル-0-(2-アセトアミド-4,6-0-ベンジリデン-3-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-0-(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-0-(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド 35

化合物34(221 mg, 0.0489 mmol)1-ブタノール溶液(80 ml)に、エチレンジアミン(30 ml)を加え98°Cにて39時間攪拌した。反応混合物の溶媒を減圧下留去し、残渣にトルエン、メタノールを加え減圧下溶媒を留去した。残渣をピリジン(10 ml)に溶解しD MAP(触媒量)と無水酢酸(8 ml)を加え室温で4日間攪拌した後、65°Cにて3時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、トルエン、エタノールにて共沸を行った。得られた残渣をセファデックスLH-20(クロロホルム:メタノール=1:1)にて精製した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:1-1:1.8)にて精製し、化合物35(159 mg, 78%)を得た。

Rf = 0.42 (トルエン:酢酸エチル=1:2)

C₂₃H₂₆N₄O₆ MW: 4160.55

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ ;

1.115(s, 9 H, OPiv) 1.145(d, 3 H, J=6.4 Hz, H-6f or i) 1.183(d, 3 H, J=6.3 Hz, H-6i or f)

1.408, 1.416, 1.584, 1.822, 1.830, 1.880, 1.887, 1.930, 2.010, 2.039(s x10, 3 H x10, 0Ac x6, NHAc x4)

5.267(broad d, 1 H, J=3.4 Hz, H-4g or j) 5.313(broad d, 1 H, J=2.9 Hz, H-4g or j)

5.569(s, 1 H, PhCH) 7.000-7.600(m, 105 H, aromatic)

100 MHz ¹³C-NMR (CDCl₃) δ ; C-1 x11 a
nd Ph-CH

97.300, 97.867, 98.982, 99.531(x4), 101.067(PhCH), 101.671, 101.908, 102.603, 102.823

保護オリゴ糖bである化合物36(本発明中間体)の合

成

ベンジル-0-(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1→3)]-(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1→3)]-0-(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド

36

化合物35 (222 mg, 0.0533 mmol) の1,2-ジクロロエタン溶液(10ml)に氷冷下でトリエチルシラン(499 μ l, 3.127 mmol)を加えた後に、トリフルオロ酢酸(241 μ l, 3.127 mmol)を1時間でゆっくりと滴下した後に同温にて1.5時間攪拌した。反応が収束しない為さらにトリエチルシラン(499 μ l, 3.127 mmol)を加えた後に、トリフルオロ酢酸(241 μ l, 3.127 mmol)を1時間でゆっくりと滴下し1時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え中和した。更に酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(トルエン:酢酸エチル=1:2.2)にて精製を行い化合物36 (128 mg, 57%)を得た。

Rf = 0.28 (トルエン:酢酸エチル=1:2)

C₂₃H₂₇N₄O₆ MW: 4162.57

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.114(s, 9 H, OPIv) 1.145(d, 3 H, J=6.4 Hz, H-6f or r i) 1.174(d, 3 H, J=6.3 Hz, H-6i or f) 1.401, 1.413, 1.570, 1.805, 1.864, 1.880, 1.887, 1.920, 2.013, 2.024(s x10, 3 H x10, OAc x6, NHAc x4) 5.309(broad d, 1 H, J=3.4 Hz, H-4g or j) 5.424(broad d, 1 H, J=2.9 Hz, H-4g or j) 7.000-7.500(m, 105 H, aromatic)

〔化合物1の合成〕

本発明中間体のシアル酸含有オリゴ糖である化合物37の合成

ベンジル-0-[メチル(5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシル)オネット]-(2→3)-0-(2,4-ジ-0-アセチル-6-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)

-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1→3)]-(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -L-フコピラノシル)-(1→3)]-0-(2-アセトアミド-6-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-ベンジル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-ベンジル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-3,6-ジ-0-ベンジル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシド 37

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4 A (6.0 g) の入った反応容器にシルバートリフレート(944 mg, 3.676 mmol)、ハフノセンジクロリド(697 mg, 1.838 mmol)、1,2-ジクロロエタン(5 ml)を加え-23 °C にて45分間攪拌した後に、同温で化合物13 (305 mg, 0.368 mmol)と化合物36(135 mg, 0.0272 mmol)の1,2-ジクロロエタン溶液(5 ml)を加え2時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト沪過した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をバイオビーズS-X1 (排除限界10000 ; トルエン) にて精製し、得られた13糖画分(92 mg)をさらに薄層クロマトグラフィー(T. L. C.) (トルエン:アセトン=6:4)にて精製を行い化合物37(88 mg, 55%)を得た。

Rf = 0.32 (トルエン:酢酸エチル=1:1.5)

C₂₇H₃₁N₅O₈ MW: 4972.32

400 MHz ¹H-NMR (CDCl₃) δ :

1.114(s, 9 H, OPIv) 1.144(d, 3 H, J=6.4 Hz, H-6f or r i) 1.192(d, 3 H, J=6.8 Hz, H-6i or f) 1.408, 1.414, 1.587, 1.838, 1.852(x2), 1.897, 1.904, 1.908, 1.931, 2.010, 2.025(x3), 2.056, 2.148, 2.231(s x14, 3 H x17, OAc x12, NHAc x5) 2.589(dd, 1 H, J=4.9, 12.7 Hz, H-3m eq) 3.840(s, 3 H, COOCH₃) 7.000-7.500(m, 110 H, aromatic)

化合物38 (本発明中間体) の合成

アセチル-0-[メチル(5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロピラノシル)オネット]-(2→3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4-トリ-0-アセチル- α -L-フコピラノシ

ル)-(1→3)]-(2- アセトアミド-6-0-アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4- トリ-0- アセチル- α -L- フコピラノシル)-(1→3)]-0-(2- アセトアミド-6-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[2-アセトアミド-3,6- ジ-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- アセチル-2-0- ピバロイル-D- グルコピラノシド 38
化合物 37(88 mg, 17.36 μ mol)のメタノール-酢酸エチル-水 (10:5:1, 16 ml)溶液に、20% 水酸化パラジウム炭素(96 mg)を加え、反応系内を水素で置換し室温で42時間攪拌した。反応混合物をセライト沪過し、残渣をクロロホルム-メタノール-水にて洗浄後沪液と洗浄液を併せて減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をビリジン(8 ml)に溶解し DMAP(触媒量)と無水酢酸(6 ml)を加え室温で4日間攪拌した後、65°Cにて3時間攪拌した。反応混合物の溶媒を留去し、トルエン、エタノールにて共沸を行った。得られた残渣をセファデックス LH-20(クロロホルム:メタノール=1:1)にて精製した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=14:1-10:1)にて精製し、化合物38(69 mg, 99%)を得た。

Rf = 0.45 (クロロホルム:メタノール=10:1)
 $C_{165}H_{229}N_5O_{102}$ MW: 3914.52
400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ ;
1.120(s, 4.5 H, OPiv) 1.133(s, 4.5 H, OPiv) 1.151(d, 3 H, J=6.4 Hz, H-6for i)
1.167(d, 3 H, J=6.8 Hz, H-6i or f) 1.676(t, 1 H, J=12.7 Hz, H-3m ax)
2.592(dd, 1 H, J=4.4, 12.7 Hz, H-3m eq) 3.858(s, 3 H, COOCH₃) 5.696(d, 0.5 H, J=8.3 Hz, H-1a β)
6.288(d, 0.5 H, J=3.4 Hz, H-1a α)

化合物 39 (本発明中間体) の合成

0-[メチル (5-アセトアミド-4,7,8,9- テトラ-0- アセチル-3,5- ジデオキシ-D- グリセロ- α -D- ガラクト-2-ノンウロピラノシル) オネート]-(2→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2-アセトアミド-3,6- ジ-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4- トリ-0- アセチル- α -L- フコピラノシル)-(1→3)]-0-[(2-アセトアミド-6-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4- トリ-0- アセチル- α -L- フコピラノシル)-(1→3)]-0-(2-アセトアミド-6-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- アセチル-2-0- ピバロイル-D- グルコピラノシル フルオリド 40
アルゴンガス雰囲気下、化合物 39(61 mg, 15.75 μ mol)の1,2-ジクロロエタン溶液(3 ml)に氷冷下で、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(21 μ l, 157 μ mol)を加え1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=12:1-10:1)にて精製し、化合物 40(41 mg, 67%)を得た。

Rf = 0.23 (クロロホルム:メタノール=10:1)
 $C_{163}H_{227}N_5O_{101}$ MW: 3914.52
400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ ;
2.594(dd, 1 H, J=4.4, 12.2 Hz, H-3m eq) 3.858(s, 3 H, COOCH₃)

化合物 40 (本発明中間体) の合成

0-[メチル (5-アセトアミド-4,7,8,9- テトラ-0- アセチル-3,5- ジデオキシ-D- グリセロ- α -D- ガラクト-2-ノンウロピラノシル) オネート]-(2→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2-アセトアミド-3,6- ジ-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4- トリ-0- アセチル- α -L- フコピラノシル)-(1→3)]-0-[(2-アセトアミド-6-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-[(2,3,4- トリ-0- アセチル- α -L- フコピラノシル)-(1→3)]-0-(2-アセトアミド-6-0- アセチル-2- デオキシ- β -D- グルコピラノシル)-(1→3)-0-(2,4,6-トリ-0- アセチル- β -D- ガラクトピラノシル)-(1→4)-0-3,6- ジ-0- アセチル-2-0- ピバロイル-D- グルコピラノシル フルオリド 40
アルゴンガス雰囲気下、化合物 39(61 mg, 15.75 μ mol)の1,2-ジクロロエタン溶液(3 ml)に氷冷下で、ジエチルアミノサルファートリフルオリド(21 μ l, 157 μ mol)を加え1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルにて希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール=12:1-10:1)にて精製し、化合物 40(41 mg, 67%)を得た。

Rf = 0.38 (クロロホルム:メタノール=10:1)
 $C_{163}H_{226}N_5O_{100}F_1$ MW: 3874.47
400 MHz 1 H-NMR (CDCl₃) δ ;
1.186(s, 3 H, OPiv) 1.190(s, 6 H, OPiv) 2.592(dd, 1 H, J=4.4, 12.2 Hz, H-3m eq)

3.858(s, 3 H, COOCH_3) 5.717(d, 0.2 H, $J=2.4$ Hz, H-1a α) 化合物42(本発明中間体)の合成
 0-[メチル(5-アセトアミド-4,7,8,9-テトラ-0-アセチル-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロビラノシリル)オネート]-(2 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトビラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトビラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-アセチル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-(2-アセトアミド-6-0-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトビラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-[(2,3,4-トリ-0-アセチル- α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)]-0-(2-アセトアミド-6-0-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトビラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-(2-アセトアミド-3,6-ジ-0-アセチル-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-(2,4,6-トリ-0-アセチル- β -D-ガラクトビラノシリル)-(1 \rightarrow 4)-0-(3,6-ジ-0-アセチル-2-0-ビバロイル- β -D-グルコピラノシリル)-(1 \rightarrow 1)-3-0-ベンゾイル-2-N-テトラコサノイル-(2S,3R,4E)-スフィンゲニン42

アルゴンガス雰囲気下、事前に乾燥したモレキュラーシーブス4A(6.0 g)の入った反応容器にシルバートリフレート(137 mg, 533 μmol)、ハフノセンジクロリド(101 mg, 266 μmol)クロロホルム(3.5 ml)を加え0 °C にて45分間攪拌した後に、-23 °C に冷却して化合物40(22 mg, 5.678 μmol)と化合物41(80 mg, 0.119 mmol)のクロロホルム溶液(5 ml)を加え1時間攪拌した後に室温で22時間攪拌した。反応液に酢酸エチルを加え希釈後、氷冷下で飽和重曹水を加え20分間攪拌した。反応混合物をセライト沪過した後に、沪液を酢酸エチルで希釈し、飽和重曹水、飽和食塩水にて順次洗浄後、硫酸マグネシウムにて乾燥し溶媒を減圧下留去した。得られた残渣をセファデックスLH-20(クロロホルム:メタノール=1:1)にて精製した。得られた糖鎖画分をさらにT.L.C.(トルエン:アセトン=1:2)にて精製を行い化合物42(2.8 mg, 11 %)を得た。

Rf = 0.39 (トルエン:アセトン=1:2)

$\text{C}_{205}\text{H}_{300}\text{N}_6\text{O}_{104}$ MW: 4524.50

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ;

0.879(t, 3 H, CH_2CH_3) 1.142(s, 9 H, OPIV) 2.591(d, 1 H, $J=4.4, 12.7$ Hz, H-3m eq)

3.858(s, 3 H, COOCH_3) 5.745(d, 1 H, $J=9.8$ Hz, Cer)

5.869(dt, 1 H, $J=6.8, 15.1$ Hz, H-5Cer)
 0-[ソジウム(5-アセトアミド-3,5-ジデオキシ-D-グリセロ- α -D-ガラクト-2-ノンウロビラノシリル)オネート]-(2 \rightarrow 3)-0- β -D-ガラクトビラノシリル-(1 \rightarrow 4)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル-(1 \rightarrow 3)-0- β -D-ガラクトビラノシリル-(1 \rightarrow 4)-0-(α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル-(1 \rightarrow 3)-0- β -D-ガラクトビラノシリル-(1 \rightarrow 4)-0-(α -L-フコピラノシリル)-(1 \rightarrow 3)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル-(1 \rightarrow 4)-0- β -D-ガラクトビラノシリル-(1 \rightarrow 3)-0- β -D-グルコピラノシリル-(1 \rightarrow 4)-0-2-アセトアミド-2-デオキシ- β -D-グルコピラノシリル-(1 \rightarrow 3)-0- β -D-ガラクトビラノシリル-(1 \rightarrow 4)-0- β -D-グルコピラノシリル-(1 \rightarrow 1)-2-N-テトラコサノイル-(2S,3R,4E)-スフィンゲニン 1
 化合物42(2.8 mg, 0.619 μmol)のメタノール-テトラヒドロフラン(1 ml, 1:1)溶液にナトリウムメトキシド(4 mg, 74 μmol)を加えアルゴンガス雰囲気下66 °Cで15時間攪拌した。反応混合物に水(0.5 ml)を加えて20分間攪拌後、反応液を減圧下溶媒留去した。得られた残渣をセファデックスLH-20(クロロホルム:メタノール-水=5:5:1)にて精製し化合物1(1.1 mg, 60 %)を得た。

Rf = 0.30 (クロロホルム:メタノール-水=6:4:1)

$\text{C}_{127}\text{H}_{219}\text{N}_6\text{O}_{69}\text{Na}_1$ MW: 2957.05

400 MHz $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO-d}_6\text{-D}_2\text{O}$, 60 °C) δ :

0.848(t, 6 H, $J=6.4$ Hz, CH_2CH_3 x2) 1.022(d, 3 H, $J=6.4$ Hz, H-6f or i)

1.029(d, 3 H, $J=6.4$ Hz, H-6i or f) 1.815, 1.830(x 2), 1.844, 1.893(s x4, 3 H x5, NAc)

2.768(dd, 1 H, $J=4.9, 12.2$ Hz, H-3m eq) 4.173(d, 1 H, $J=7.8$ Hz, H-1a) 4.250(d, 1 H, $J=7.8$ Hz, H-1b)

4.275(d, 1 H, $J=7.3$ Hz, H-1d or g or j or l) 4.285(d, 1 H, $J=7.4$ Hz, H-1d or g or j or l)
 4.351(m, 1 H, H-1d or g or j or l) 4.467(d, 1 H, $J=7.3$ Hz, H-1d or g or j or l)

4.531(m, 1 H, H-5f or i) 4.602(m, 1 H, H-5f or i)

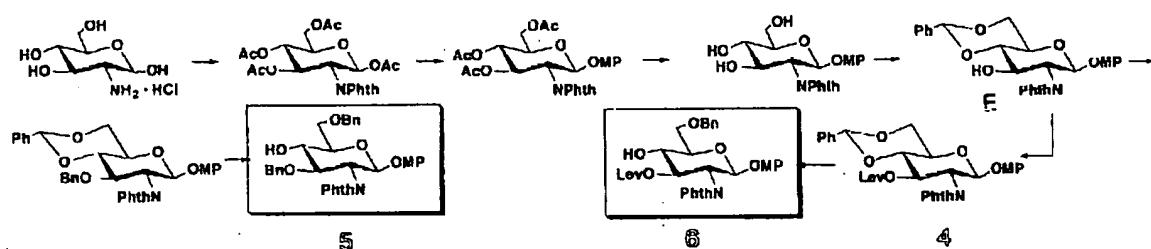
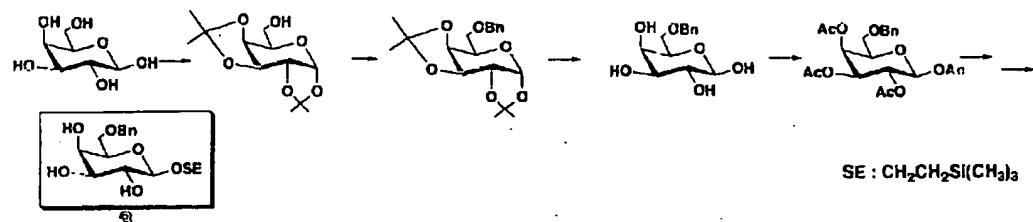
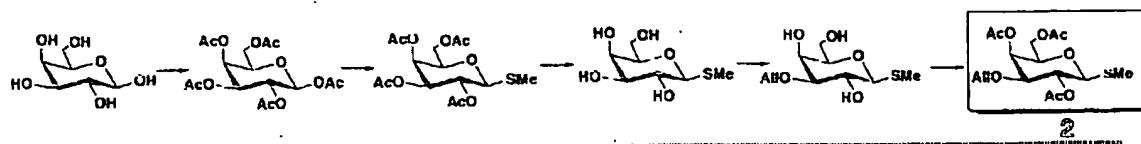
4.672(d, 2 H, $J=8.3$ Hz, H-1c or e or h or k x2)

4.734(d, 1 H, $J=7.8$ Hz, H-1c or e or h or k) 4.768(d, 1 H, $J=7.8$ Hz, H-1c or e or h or k)
 4.891(d, 2 H, $J=3.9$ Hz, H-1f and i) 5.370(dd, 1 H, $J=6.8, 15.1$ Hz, H-4Cer)

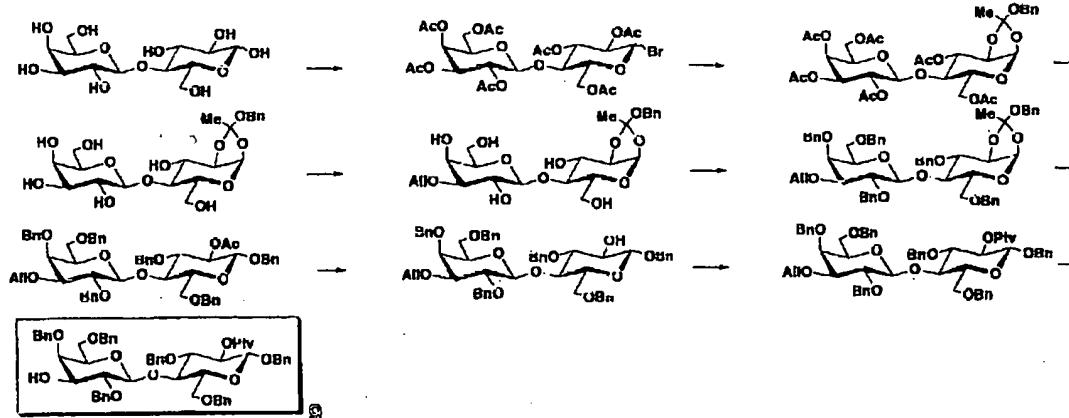
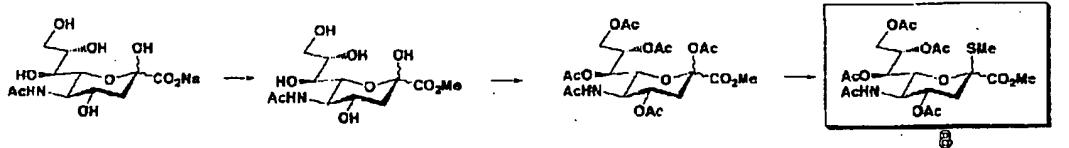
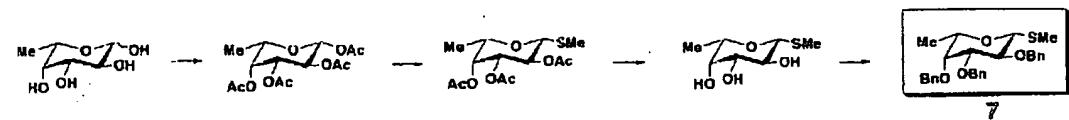
5.558(dt, 1 H, $J=6.8, 15.1$ Hz, H-5Cer)

【0107】

【化35】

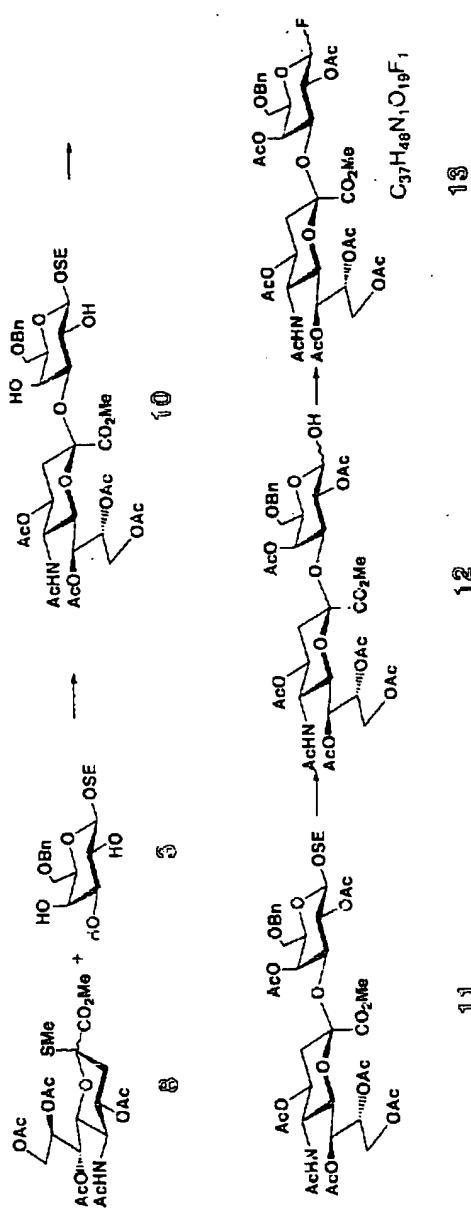


【0108】



【0109】

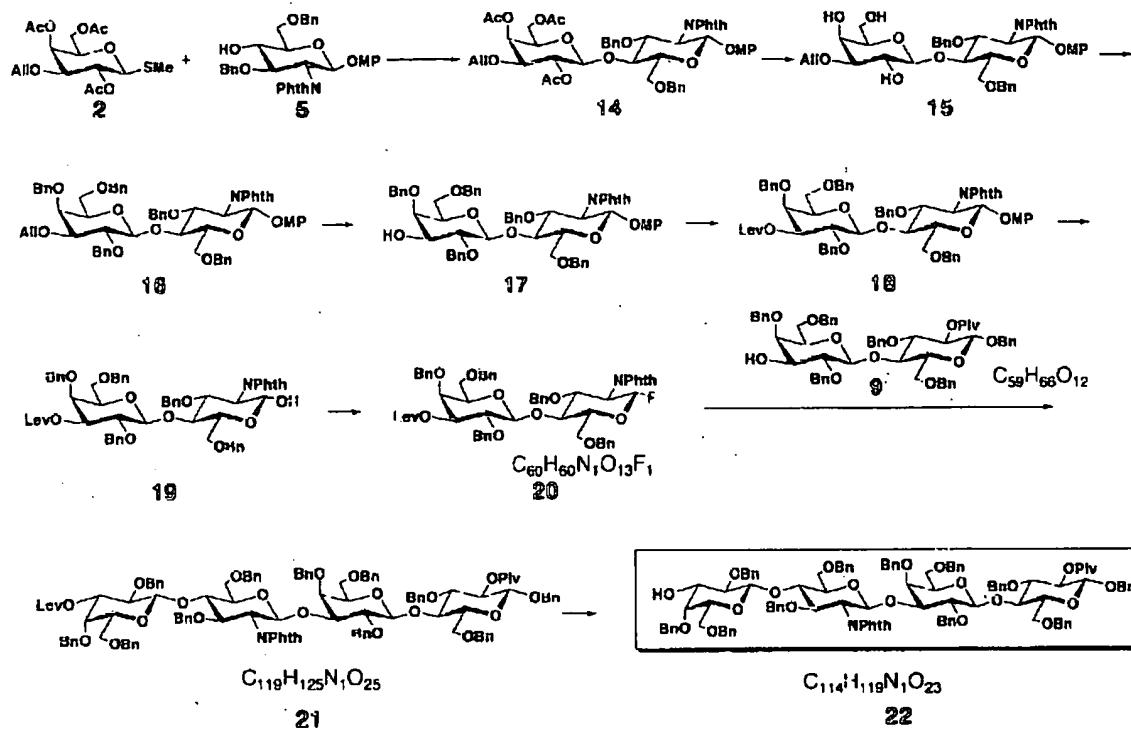
【化37】

[0110]
[化38]

11

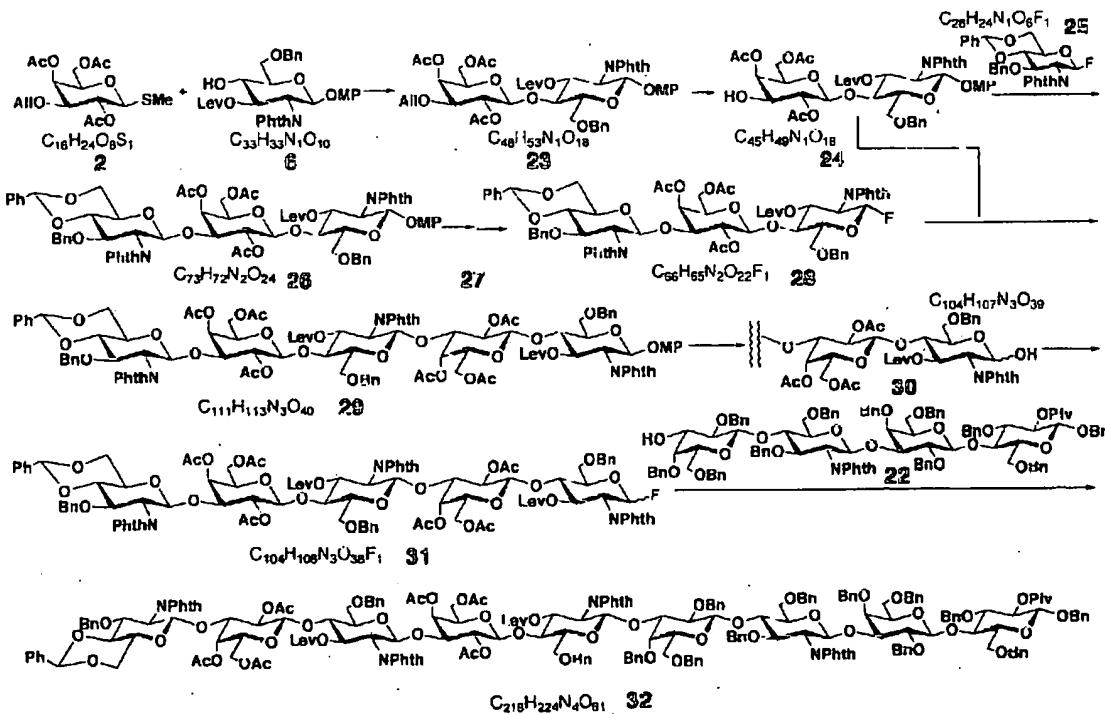
12

13



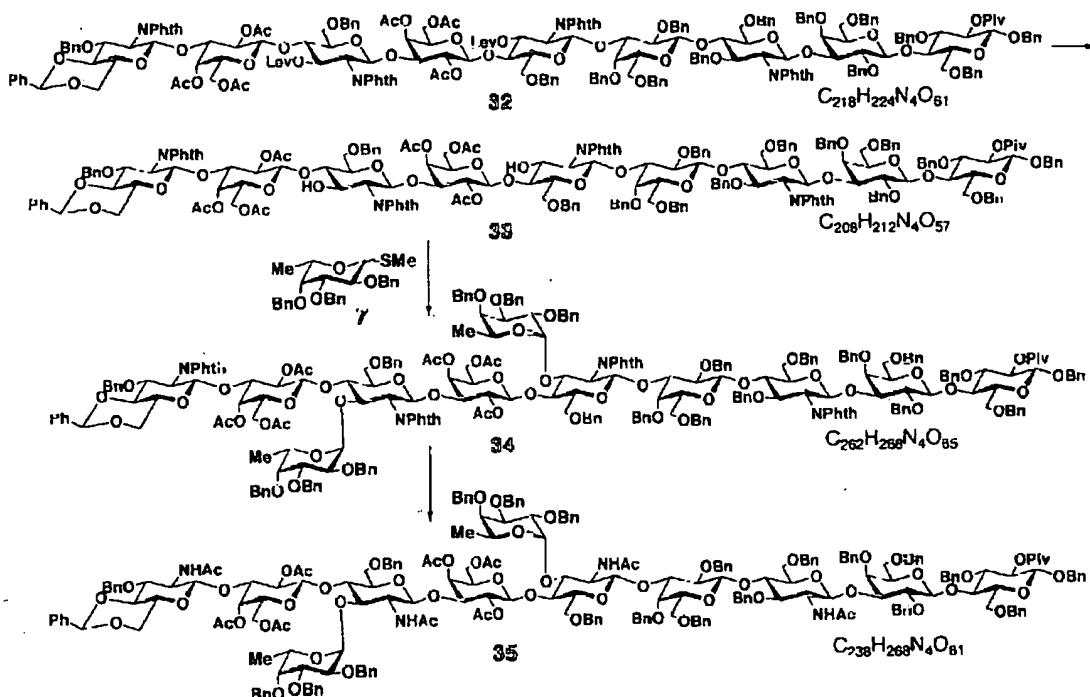
[0111]

【化39】



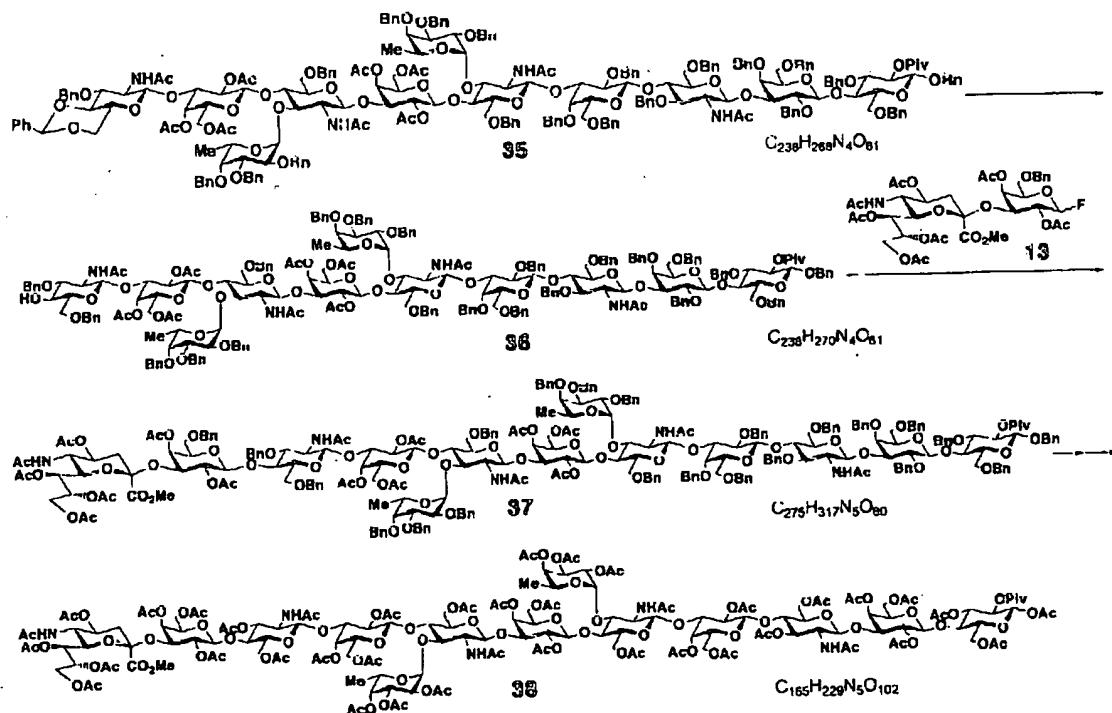
[0112]

【化40】



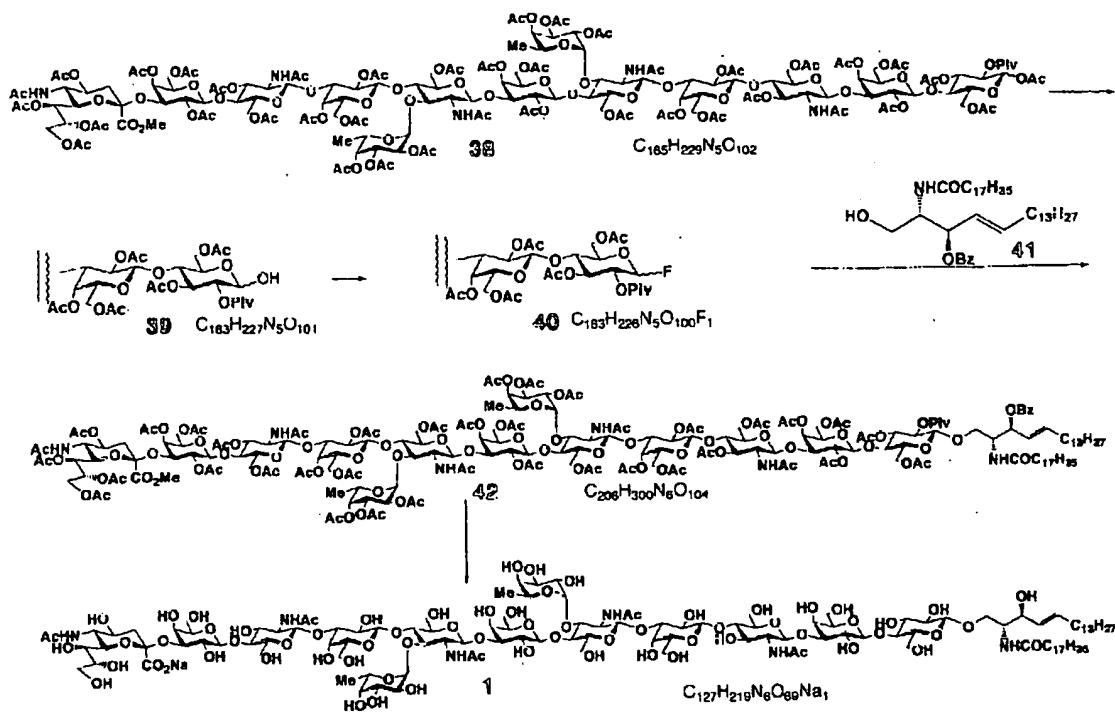
【0113】

【化41】



【0114】

【化42】



【0115】

【発明の効果】本発明は、抗炎症剤としても期待されているミエロローリンの人工合成法を提供し、これにより

ミエロローリンの工業的大量生産が可能となる。また、本発明はそのために必要な合成中間体をも提供するものである。

フロントページの続き

F ターム(参考) 4C057 BB02 BB03 BB04 BB05 CC02
 CC03 EE02 JJ03 JJ05 JJ23
 LL03
 4C090 AA02 AA05 BA77 BB62 BB65
 BB92 DA09 DA10 DA23

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS**
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- FADED TEXT OR DRAWING**
- BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- SKEWED/SLANTED IMAGES**
- COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- GRAY SCALE DOCUMENTS**
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.